

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA RAČUNALNIŠTVO IN INFORMATIKO

Blaž Lemut

**Zasnova informacijskega sistema po GMP standardih na
področju farmacije**

DIPLOMSKO DELO

VISOKOŠOLSKI STROKOVNI ŠTUDIJSKI PROGRAM PRVE
STOPNJE RAČUNALNIŠTVO IN INFORMATIKA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA RAČUNALNIŠTVO IN INFORMATIKO

Blaž Lemut

**Zasnova informacijskega sistema po GMP standardih na
področju farmacije**

DIPLOMSKO DELO

VISOKOŠOLSKI STROKOVNI ŠTUDIJSKI PROGRAM PRVE
STOPNJE RAČUNALNIŠTVO IN INFORMATIKA

MENTOR: viš. pred. dr. Aljaž Zrnec

Ljubljana, 2017

Rezultati diplomskega dela so intelektualna lastnina avtorja. Za objavljane ali izkoriščanje rezultatov diplomskega dela je potrebno pisno soglasje avtorja, Fakultete za računalništvo in informatiko ter mentorja.

Fakulteta za računalništvo in informatiko izdaja naslednjo nalogo:

Tematika naloge:

S hitrim razvojem informacijske tehnologije postaja digitalizacija vedno bolj ključna pri zagotavljanju konkurenčnosti podjetij. Tudi na področju farmacije se je v zadnjih letih pojavila vse večja potreba po zanesljivem in učinkovitem informacijskem sistemu, ki sledi farmacevtskim standardom GMP - Good Manufacturing Practice. V okviru diplomskega dela najprej predstavite pomembnost informacijskih tehnologij v farmaciji. Predstavite po katerih GMP standardih mora informacijski sistem delovati ter kaj povzemajo. Predstavite proces vpeljave GMP standardov skozi dejanski primer prenove informacijskega sistema v podjetju.

Zahvaljujem se mentorju viš. pred. dr. Aljažu Zrncu za pomoč pri izdelavi diplomske naloge. Zahvala gre tudi očetu in bratrancu za pomoč pri izbiranju teme diplomskega dela in svetovanju. Hvala tudi ostalim družinskim članom in prijateljem, ki so mi tekom študija vedno stali ob strani in me spodbujali k uspehu.

Kazalo

Povzetek

Abstract

Poglavje 1	Uvod	1
Poglavje 2	Informacijska tehnologija v farmaciji	3
2.1	Farmacevtska informatika.....	3
2.2	Informacijski sistemi v farmacevtski industriji.....	3
2.2.1	CPOE sistem.....	3
2.2.2	LIMS.....	4
2.2.3	ERP sistem.....	5
2.2.4	EBR sistem	5
2.2.5	CTMS	5
2.2.6	DCS	5
2.2.7	CMMS	6
2.2.8	CRM sistem	6
2.2.9	CAPA sistem	6
Poglavje 3	GMP	9
3.1	FDA	9
3.2	EMA.....	9
3.3	GMP standardi za informacijske sisteme.....	10
3.3.1	Ameriški standard FDA 21 CFR Part 11	10
3.3.2	Evropski standard EMA Eudralex Volume 4 Annex 11	15
3.4	Navodila za implementacijo informacijskega sistema.....	20
3.4.1	GAMP 5.....	20
Poglavje 4	Proces prenove informacijskega sistema po GMP standardih.....	25

4.1	Namen	25
4.2	Informacijski sistem za upravljanje računalniško podprtih analitičnih inštrumentov	25
4.3	Vpeljevanje informacijskega sistema po GAMP 5	26
4.3.1	Zajem uporabniških zahtev	27
4.3.2	Določitev funkcionalnih specifikacij	31
4.3.3	Izdelava tehničnih specifikacij	35
4.3.4	Implementacija sistema	42
4.3.5	Kvalifikacija namestitve	44
4.3.6	Kvalifikacija delovanja	45
4.3.7	Kvalifikacija sistema	45
Poglavje 5	Sklepne ugotovitve	47
Literatura	49

Seznam uporabljenih kratic

kratica	angleško	slovensko
GMP	Good Manufacturing Practice	Dobra proizvodna praksa
IT	Information Technology	Informacijska tehnologija
CPOE	Computerized Physician Order Entry	Elektronsko predpisovanje zdravil
LIMS	Laboratory Information Management System	Laboratorijski informacijski sistem
ERP	Enterprise Resource Planning	Sistem za upravljanje virov podjetja
EBR	Electronic Batch Record	Sistem za elektronsko zapisovanje serij
CTMS	Clinical Trial Management System	Sistem za upravljanje kliničnih študij
DCS	Distributed Control System	Porazdeljeni nadzorni sistem
CMMS	Computerized Maintenance Management System	Računalniški sistem za upravljanje vzdrževalnih aktivnosti v podjetju
CRM	Customer Relationship Management	Upravljanje odnosov s strankami
CAPA	Corrective Action and Preventive Action	Korektivni in preventivni ukrepi
ISO	International Organization for Standardization	Mednarodna organizacija za standardizacijo
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point	Analiza tveganja in ugotavljanja kritičnih kontrolnih točk
FDA	Food and Drug Administration	Ameriška zvezna agencija za hrano in zdravila
EMA	European Medicines Agency	Evropska agencija za zdravila
CFR	Code of Federal Regulations	Kodeks zveznih predpisov

GAMP	Good Automated Manufacturing Practice	Dobra avtomatizirana proizvodna praksa
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering	Mednarodno združenje za farmacevtsko inženirstvo
ROM	Read-Only Memory	Bralni pomnilnik
ACQ	Acquisition	Pridobitev
SOP	Standard Operating Procedure	Standardni operativni postopek
URS	User Requirements Specification	Specifikacija uporabniški zahtev
CPU	Central Processing Unit	Centralna procesna enota
RAM	Random-Access Memory	Bralno-pisalni pomnilnik
HDD	Hard Disk Drive	Trdi disk
FS	Functional Specification	Funkcionalna specifikacija
DS	Design Specification	Tehnična specifikacija
NAS	Network-Attached Storage	Zunanje mrežno ohišje
UPS	Uninterruptible Power Supply	Neprekinjeno napajanje
VPN	Virtual Private Network	Navidezno zasebno omrežje
IQ	Installation Qualification	Kvalifikacija namestitve
OQ	Operational Qualification	Kvalifikacija delovanja
PQ	Performance Qualification	Kvalifikacija sistema

Povzetek

Naslov: Zasnova informacijskega sistema po GMP standardih na področju farmacije

Informacijska tehnologija ima iz dneva v dan vedno večji pomen v vseh vidikih našega življenja. V zadnjih dvajsetih letih smo priča silovitemu porastu uporabe informacijske tehnologije v farmaciji, kar je privedlo do potrebe po nadzoru njenega vpliva. Uradne agencije po svetu, ki so zadolžene za zdravje ljudi in živali, so določile, da za obratovanje v farmacevtski industriji morajo organizacije in podjetja slediti določenim standardom za zagotavljanje dobre proizvodne prakse. V okviru diplomskega dela se naprej osredotočimo na vpliv informacijske tehnologije v farmaciji, nato povzamemo GMP standarde ter predstavimo vpeljavo novega informacijskega sistema v farmacevtskem laboratoriju po priznanih navodil za zagotavljanje ustreznosti z GMP.

Ključne besede: informacijski sistem, dobra proizvodna praksa, standardi, farmacija, smernice

Abstract

Title: Design of an information system following GMP standards in the pharmaceutical industry

Every day, the meaning of information technology increases in all aspects of our daily lives. Due to the fact that in the past twenty years we have witnessed a tremendous increase of information technology being used in the pharmaceutical industry, there is a need to regulate and control it. Agencies around the world which are responsible for protecting animal and public health established that organizations and companies need to follow good manufacturing practices in order to normally operate in the pharmaceutical industry. In the scope of the diploma thesis we first concentrate on the impact of information technology in the pharmaceutical industry, which we then follow up with a summary of the GMP practices and a detailed description of the implementation of a new information system in a pharmaceutical laboratory following generally accepted guidelines.

Keywords: information system, good manufacturing practices, standards, pharmaceutical industry, guidelines

Poglavje 1 Uvod

Zdravje je naša največja vrednota. Že od vsega začetka človeške civilizacije si človek poizkuša izboljšati življenje, kar je še posebej vidno na področju zdravstva. Že iz časov prazgodovine, ko še ni bilo nobene tehnologije, si je s pomočjo narave poizkušal zagotoviti dolgo in zdravo življenje. Prvi zapisi o zdravljenju in zdravilih izvirajo že iz časov Babilona, okoli 6000 – 2000 pred našim štetjem, kjer so s pomočjo različnih virov, od raznih zdravilnih rastlin do drog živalskega izvora, skrbeli za svoje zdravje in počutje. Skozi stoletja naše zgodovine so različne civilizacije razvijale medicino ter skupaj z njo farmacijo. Sama farmacija kot znanstvena veda o zdravilih in z njo tudi lekarne pa so dejansko nastale šele po letu 1240 našega štetja z ločitvijo odgovornosti farmacije od medicine po ukaz Frederika II. Hohenstaufena, cesarja Nemčije. Postopoma se je tako skozi stoletja farmacija skupaj z razvojem znanja o zdravilih in razvojem tehnologije njihove izdelave razvila do nivoja, ki ga poznamo danes.

Napredek v elektroniki, ki je bil osnova razvoju računalništva in informatike, je prispeval tudi k razvoju farmacije. V zadnjih 40-ih letih se je pomen računalniške opreme in vpliv računalništva tako v farmaciji kot v drugih panogah drastično povečal, zaradi potrebe po reševanju kompleksnih nalog, avtomatizaciji postopkov ter olajšanju dela zaposlenim. Informacijska tehnologija se zaradi avtomatiziranega procesiranja informacij dandanes uporablja praktično v vseh gospodarskih panogah, saj predstavlja veliko novih možnosti za razvoj, povečanje produktivnosti v podjetjih in zavodih ter omogoča popolnoma nove procese. Digitalizacija poslovnih procesov omogoča hitrejši napredek pri uresničevanju razvojnih in poslovnih ciljev podjetja ali javnega zavoda, nove priložnosti za inovacije, dvig dohodka in nižanje stroškov, izboljššan dostop do informacij ter tudi širjenju nabora storitev. V končni fazi prispeva tudi k nudenju novih zaposlitev in nižanju obremenjenosti zaposlenih pri vsakodnevnih delovnih nalogah.

Avtomatizacija v organizacijah in podjetjih prispeva k uporabi strojne in programske opreme za izvajanje storitev, ki so pred njenim pojavom izvajali zaposleni z ročnimi postopki. Z avtomatizacijo se sicer pridobi pri hitrosti, konsistentnosti in natančnosti izvajanju monotonih ponavljajočih se nalog in funkcij, ampak tako kot pri ljudeh, tudi pri avtomatiziranih računalniško podprtih operacijah, obstaja možnost pojava napak, napačne interpretacije rezultatov ali kakšnega drugega dejavnika, ki bi škodljivo vplival na poslovne procese.

Pri farmaciji, kot zelo pomembni znanstveni vedi o zdravilih in njihovi izdelavi, je celoten proces od samega raziskovanja do končnega zdravila pod strogim nadzorom, saj lahko ključno vpliva na življenje človeka. Zaradi tega so bile po svetu ustanovljene različne agencije, ki nadzorujejo oz. kontrolirajo zdravila in druge farmacevtske izdelke. S tem namenom je bil uveden GMP (angl. *Good Manufacturing Practice*), to je standard, ki ga morajo izpolnjevati vse družbe, ki proizvajajo farmacevtske izdelke. Standard predstavlja osnovni pogoj, ki ga mora izpolnjevati sleherno podjetje, če želi pridobiti dovoljenje za proizvodnjo zdravil na slovenskem oz. evropskem (in ameriškem) tržišču. Zaradi vedno večjega vpliva informacijske tehnologije pri procesu izdelave zdravila, od začetnih analiz do končnega uporabnika, se z vsakim letom povečuje potreba po večjem nadzoru nad informacijskimi sistemi, ki nudijo podporo analitičnim in farmacevtskim organizacijam ter podjetjem pri izvajanju procesov v okviru proizvodnje zdravil. To je bil tudi temeljni razlog, da so agencije predpisale, da morajo zahtevam GMP slediti tudi informacijski sistemi.

V okviru diplomske naloge smo zasnovali in implementirali informacijski sistem po GMP standardih v analitskem laboratoriju, kjer izvajajo ključne analize pri procesu proizvodnje zdravil. Vpeljava novega sistema je bila nujna, saj brez ustreznega nadzora, kot ga določajo GMP standardi, lahko pride do različnih vplivov na rezultate, ki imajo za posledico potencialno nevarnost za zdravje ljudi in živali. Trenutno projekt vpeljave novega sistema še ni v celoti zaključen, saj še vedno potekajo predpisane faze testiranja, ki morajo biti uspešno izpolnjene (kvalificirane in validirane), da laboratorij pridobi ustrezna potrdila in končno dovoljenje za izvajanje analiz v proizvodnji zdravil.

V diplomskem delu je najprej predstavljena informacijska tehnologija na področju farmacije, kakšen je njen vpliv na farmacijo ter kateri informacijski sistemi so najbolj pogosto uporabljeni v farmacevtski industriji. Nato sledi poglavje 3, v katerem so predstavljeni in opisani GMP standardi, ki jih laboratorij s svojim informacijskim sistemom mora upoštevati. Poglavje 4 po korakih opiše, kako je bil v našem primeru računalniški sistem z informacijsko podporo implementiran ter faze, ki jih je potrebno še končati za uspešen zaključek projekta. Za konec sledi še poglavje 5, ki predstavi končne sklepne ugotovitve diplomskega dela.

Poglavje 2 Informacijska tehnologija v farmaciji

Informacijska tehnologija [22] predstavlja uporabo računalnikov za upravljanje, obdelavo, pošiljanje, shranjevanje ter pridobivanje podatkov večinoma v podjetjih ali drugih ustanovah. Skupaj s telekomunikacijsko opremo sestavlja informacijsko-komunikacijsko tehnologijo. V farmacevtski industriji se uporabljajo različne programske rešitve, ki poleg tekočega delovanja enote ali podjetja, zagotavljajo učinkovitost, natančnost in sledljivost v proizvodnih procesih.

2.1 Farmacevtska informatika

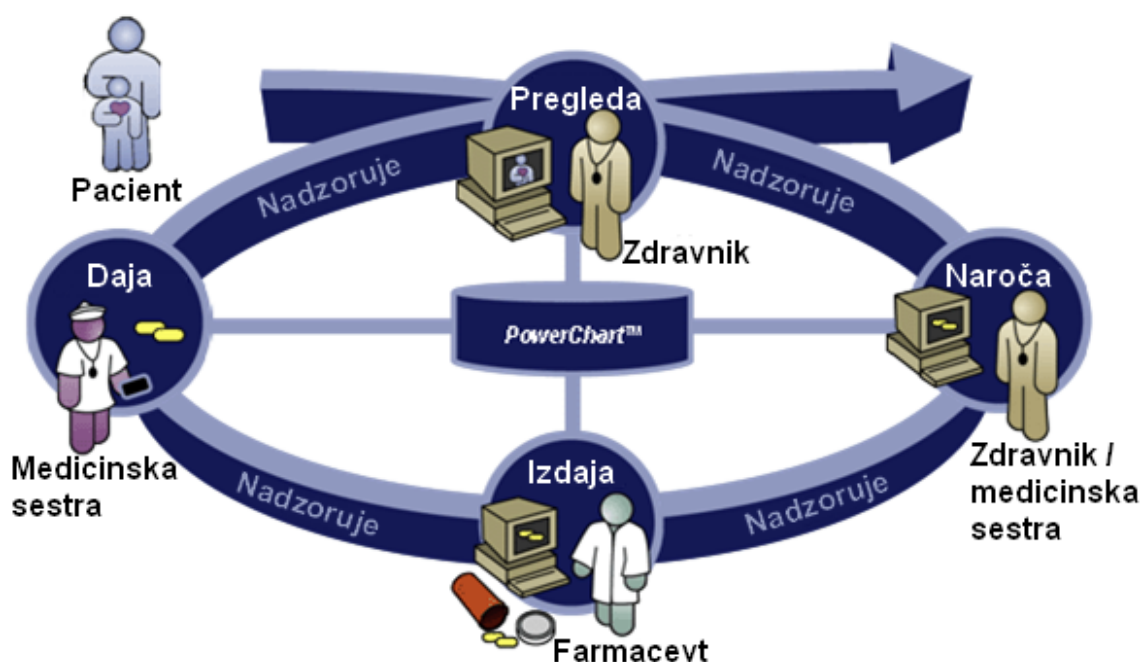
Uporaba informacijske tehnologije v farmaciji se imenuje farmacevtska informatika. Farmacevtska informatika [14] je znanstvena veda, ki ima za cilj zbirati in obdelovati podatke in informacije povezane z zdravlili v zdravstveno varstvenih sistemih. Farmacevtska informatika [8], ki vključuje tudi biomedicinsko informatiko, uporablja pridobljene podatke ter znanja za pravilno odločanje, reševanje problemov in promoviranje dobre farmacevtske prakse. To pripomore k izboljšanju kakovosti, preprečevanju napak, ustrezni komunikaciji med farmacevti in zdravniki in kar je najpomembneje, izboljšanju zdravja populacije. Po drugi strani pa omogoča boljši in strožji nadzor nad podatki in celotnim sistemom, zmanjšanje uporabe papirja in njegovo nadomeščanje z elektronsko dokumentacijo. Poleg obvladovanja dokumentacije in postopkov ima razvoj farmacevtske informatike za posledico tudi zmanjševanje fizičnega dela in prihranek časa.

2.2 Informacijski sistemi v farmacevtski industriji

2.2.1 CPOE sistem

Sistem za elektronsko predpisovanje zdravil [8, 23] (angl. *Computerized Physician Order Entry System*) je informacijski sistem za elektronsko vnašanje navodil zdravnika oz. zdravniškega recepta za zdravljenje svojega pacienta. Zdravnik mora vnesti podatke v računalnik, kar prepreči morebitne napake pri ročno izdanih navodilih oz. receptih. Vneseni podatki so poslani preko omrežja do zdravstvenega osebja, ki so zadolženi za izpolnitev specifičnih nalog. S tem se prihrani čas pri izdajanju nalog osebju, njihovem izpolnjevanju ter ustrezni porazdelitvi sredstev.

Ker je na voljo zgodovina podatkov o pacientu, na primer predhodno izdani recepti v elektronski obliki, je zdravnikom in farmacevtom omogočena pomoč pri predpisovanju receptov in dajanju ustreznih navodil. Tako se lahko preprečijo morebitne napake, kot na primer podvajanje ali napačno doziranje izdanih zdravil. Dober primer CPOE sistema prikazuje slika 2.1, kjer pacient pride na pregled k zdravniku. Na podlagi svoje ocene zdravnik elektronsko izpolni recept in naroči ustrezna zdravila. Farmacevt izbere pravilna zdravila in jih izda medicinski sestri, ki jih na koncu da pacientu. Poleg zdravnika, lahko na zdravnikovo odobritev naroči zdravila tudi medicinska sestra. Tekom celotnega procesa, sistem nadzoruje pretok podatkov povezanih z izdajanjem zdravil na elektronski recept.



Slika 2.1: Primer CPOE sistema z imenom PowerChart (Vir: [9])

2.2.2 LIMS

Laboratorijski informacijski sistem [4] (angl. *Laboratory Information Management System*) je sistem, ki je sestavljen iz programske opreme za upravljanje laboratorija in z njim povezanimi podatki ter zagotavljanje podpore laboratorijskim storitvam. LIMS ima prilagodljivo arhitekturo, tako da omogoča dodajanje vedno več funkcionalnosti. Prvotno je bil sistem zasnovan kot preprost sistem za sledenje vzorcem, danes je pa že bolj podoben ERP sistemu za upravljanje laboratorijske informatike. Glavne funkcionalnosti so na primer podpora delovnim postopkom, kot so laboratorijske analize, sledenje vsem podatkom povezanimi z delovnimi procesi ter zagotavljanje vmesnikov za izmenjavo podatkov z informacijskimi sistemi v okolju.

2.2.3 ERP sistem

Sistem za upravljanje virov podjetja [17] (angl. *Enterprise Resource Planning System*) je osrednji informacijski sistem, s katerim lahko upravljamo in načrtujemo glavne poslovne procese v podjetju. Takšni procesi so na primer planiranje izdelkov in njihove prodaje, proizvodnja, nabava, trženje, upravljanje zalog, plačila, finance, itd. ERP predstavlja programsko opremo za upravljanje podjetij in je sestavni del IKT (informacijsko-komunikacijske tehnologije) podpore vsakega podjetja. Sestavlja ga nabor aplikacij, ki podpirajo osnovne procese v podjetju oz. organizaciji. Podatki, ki so pridobljeni iz ERP sistema, so osnova za analitične sisteme, ki pomagajo vodstvu podjetja oz. organizaciji pri sprejemanju odločitev.

2.2.4 EBR sistem

Sistem za elektronsko zapisovanje serij [8, 19] (angl. *Electronic Batch Record System*) je sistem, ki skupaj z elektronskim podpisom elektronsko zapisuje serije, upravlja njihovo izdelavo ter pakira zapise. V farmaciji serija predstavlja niz izdelkov, ki so bili izdelani pri istih pogojih. Vsi izdelki v seriji nosijo isto številko, običajno v alfanumerični obliki, ter isti rok trajanja. EBR sistem sledi GMP standardom in je namenjen tako farmaciji kot drugim panogam. Vnašanje in shranjevanje podatkov je omejeno samo na avtorizirane osebe. Pooblastila se preverja z kontrolnimi točkami, kjer se je potrebno registrirati. Sistem oz. programska oprema je prenosljiva in jo lahko uporabljajo čitalniki črtne kode za hiter dostop do pomembnih podatkov, ki so jih avtorizirane osebe vnesle oz. shranile.

2.2.5 CTMS

Sistem za upravljanje kliničnih študij [1] (angl. *Clinical Trial Management System*) je sistem oz. programska oprema uporabljena v biotehnoških in farmacevtskih podjetjih za vzdrževanje in upravljanje kliničnih raziskav in preskušanj. To vključuje njihovo načrtovanje, izvajanje in poročanje skupaj s podatki o udeležencih, rokih in dosežkih.

2.2.6 DCS

Porazdeljeni nadzorni sistem [10] (angl. *Distributed Control System*) je računalniški sistem v tovarnah in podjetjih, ki uporablja en glavni nadzorni krmilnik in več avtonomnih krmilnikov porazdeljenih po celem podjetju. Krmilnik je del sistema, ki je sestavljen iz strojne in programske opreme, s katerim lahko izvajamo nadzor nad sistemom ali komponento sistema. Koncept porazdeljenega nadzornega sistema omogoča spremljanje ter oddaljen nadzor avtonomnih krmilnikov in posledično delovnih procesov, ki jih krmilijo, s pomočjo glavnega

nadzornega krmilnika. To hkrati zagotavlja zanesljivost in stabilnost sistema ter nižje stroške namestitve.

2.2.7 CMMS

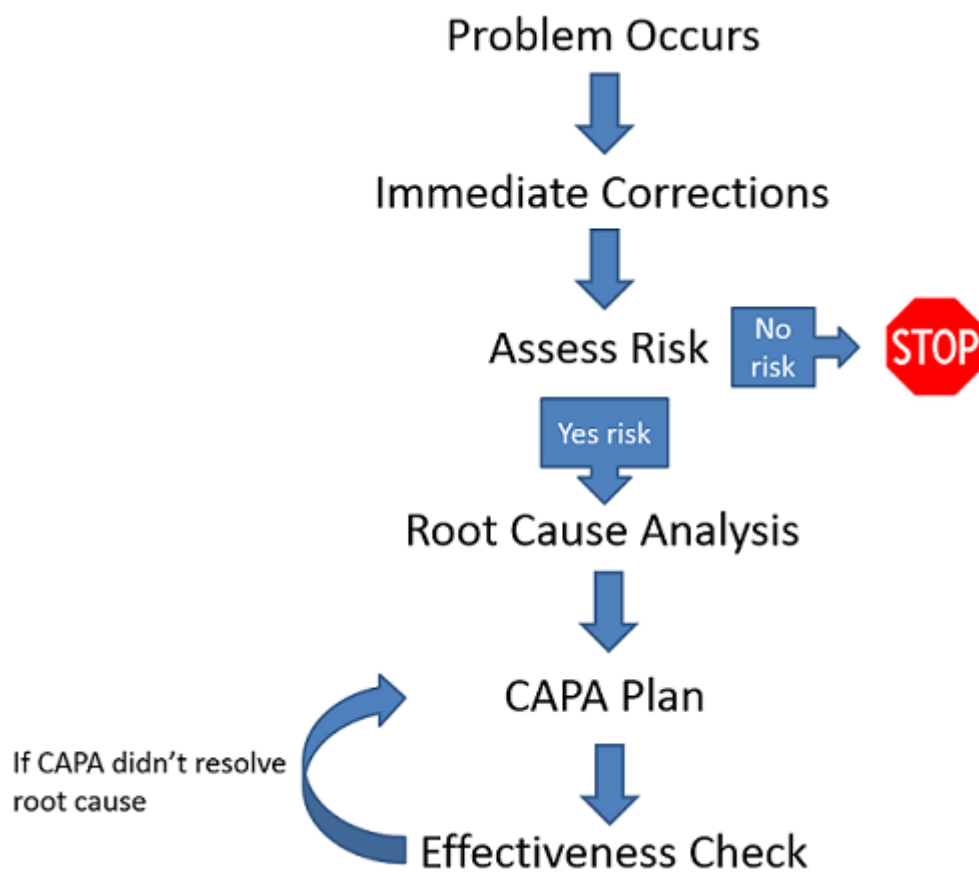
Računalniški sistem za upravljanje vzdrževalnih aktivnosti v podjetju [5] (angl. *Computerized Maintenance Management System*) je sistem oz. programska oprema, ki vzdržuje bazo podatkov o vseh vzdrževalnih delih v podjetju oz. organizaciji. Ti podatki so ključni, da lahko delavci, ki so odgovorni za vzdrževanje, opravijo svoje delo bolj učinkovito. Podatki jim povedo, katera naprava je potrebna popravila in kje znotraj organizacije lahko najdejo rezervne dele. Podatki so ključni tudi za vodstvo organizacije, saj na podlagi informacij iz sistema lahko sklepajo, ali se cenovno bolj izplača naprave preventivno vzdrževati, pokvarjene popravljati, oziroma naprave zamenjati z novimi.

2.2.8 CRM sistem

Sistem za upravljanje s odnosov s strankami [18] (angl. *Customer Relationship Management System*) je sistem, ki omogoča pregled in nadzor komunikacij, kontaktov in aktivnosti podjetja s svojimi strankami in potencialnimi strankami. Programska oprema zbira in analizira podatke o stranki podjetja s ciljem, za izboljšanje odnosa in razširitev aktivnosti s stranko. Glavni namen je zadržanje strank s ciljem povečanja prodaje. Prednost uporabe CRM sistema je v količini in strukturi podatkov, ki se jih pridobi o stranki iz različnih komunikacijskih virov, na primer telefona, spletne strani, elektronske pošte, video pogovora ter socialnega omrežja. Na ta način se podjetje bolje seznani s potrebami stranke, zato lahko lažje in hitreje prilagaja svoje storitve.

2.2.9 CAPA sistem

Sistem za izvajanje korektivnih in preventivnih ukrepov [2] (angl. *Corrective Action and Preventive Action System*) je sistem, ki omogoča upravljanje korektivnih in preventivnih ukrepov v organizaciji oz. podjetju, s ciljem izboljšati poslovne procese in preprečevati pojav razlogov za napake in situacije, ki bi povzročile škodo podjetju. Prioriteta CAPA sistema je ugotavljanje sistemskih vzrokov za napake ali tveganja in v preprečevanju njihovega pojavljanja v prihodnosti. CAPA je koncept znotraj GMP, ISO ter HACCP standardov. Slika 2.2 prikazuje shemo uporabe CAPA za reševanje napak.



Slika 2.2: Shema reševanja napak po CAPA (Vir: [11])

Poglavje 3 GMP

Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili na tržiščih je potrebno zagotoviti izpolnjevanje zahtev, ki so jih agencije postavile proizvajalcem zdravil. Zahteve proizvajalcem zdravil so postavljene s ciljem, da se od postopka načrtovanja zdravil, do njihove izdelave, izdela dokumentacija, iz katere je vedno razvidno, da so bili pri proizvodnji in distribuciji spoštovani vsi predpisani koraki. To velja tako za matične družbe, ki proizvajajo zdravila, kot tudi za njihove podizvajalce. Brez takšnih uradnih zahtev bi prišlo do neskladnosti med postopki načrtovanja zdravil, njihovo izdelavo ter dokumentacijo, kar bi privedlo do potencialne nevarnosti za zdravje ljudi. Takšni praksi, tj. sledenju smernicam, ki jih zahtevajo in predlagajo uradne agencije za kontrolo nad proizvodnjo in prodajo hrane, zdravil in farmacevtskih produktov, pravimo GMP standardi (angl. *Good Manufacturing Practice*). V nadaljevanju sta predstavljeni dve najpomembnejši agenciji na svetu ter njuni standardi, katerim morajo informacijski sistemi v podjetjih in organizacijah farmacevtske industrije slediti. Na koncu pa še navodila za vpeljavo novih sistemov, ki so splošno priznana v farmacevtski industriji.

3.1 FDA

Na svetu obstaja veliko agencij, ki nadzorujejo zdravila, farmacevtske izdelke ter celotni proces njihove izdelave. Ampak samo ena ima največji vpliv po celem svetu in predstavlja v farmacevtski industriji osnovo za zagotavljanje ustreznosti z GMP standardi. Pred več kot 100 leti je bila ustanovljena ameriška zvezna agencija FDA [20] (angl. *Food and Drug Administration*), ki skrbi in promovira zdravje ljudi in živali s kontrolo in nadzorom hrane, zdravil in drugih produktov, kot na primer tobak. Nadzoruje tako produkte, ki so bili izdelani v ZDA kot produkte, ki jih ZDA uvažajo. Vsako zdravilo na ameriškemu tržišču mora imeti s strani FDA odobreno dovoljenje za promet. Poleg nadzora, je vloga urada tudi izboljšanje javnega zdravstva s pospeševanjem in promoviranjem raziskav in inovacij na področju zdravil in prehrane.

3.2 EMA

V Evropski Uniji ima podobno vlogo kot FDA agencija EMA [12] (angl. *European Medicines Agency*) oz. Evropska agencija za zdravila, ki je odgovorna za vrednotenje in nadzor nad

zdravili za uporabo pri ljudeh in živalih ter za doseganje varovanja in promoviranja javnega zdravja. Glavna razlika med FDA in EMA je to, da EMA nima centralizirane strukture. Ustanovljena je bila leta 1995, s strani Evropske Unije in farmacevtskih podjetij. Njen glavni cilj je bil uskladitev nacionalnih agencij za zdravila ter zmanjšanje stroškov za letna vzdrževanja dovoljenj farmacevtskih podjetij. Istočasno pa je organizacija tudi izvajala pritisk na tiste evropske države, ki so omejevale konkurenco z zapiranjem svojega tržišča novim zdravilom. Evropska unija trenutno predstavlja tretjino proizvodnje novih zdravil, ki pridejo na svetovni trg.

3.3 GMP standardi za informacijske sisteme

Ameriška vlada je izdala zakonik, ki pokriva vse gospodarske panoge, za vsako panogo z različnim naslovom. Za hrano in zdravila je izdala naslov »Title 21«, od katerega prvo poglavje spada v pristojnost FDA. Standard zapisan v delu 11 iz prvega poglavja se imenuje 21 CFR Part 11 in predstavlja osnovne zahteve za ustreznost informacijskih sistemov z GMP standardi v farmacevtski industriji.

Tako kot ZDA ima tudi Evropska unija svoj zakonik za sledenje po GMP praksi z imenom Eudralex. Podobno kot »Title 21« je sestavljen iz zbirke pravil in predpisov za nadzor nad zdravili v Evropski Uniji, razlika je le v številu delov, na katere je zakonik razdeljen ter v obsegu vsebine, saj »Title 21«, vsebuje pravila in predpise tako za zdravila kot za hrano, medtem ko je Eudralex namenjen samo zdravilom. Za informacijske sisteme je pomemben standard Eudralex Volume 4 Annex 11.

Obstajajo še drugi podobni standardi, ampak v laboratoriju, kjer smo implementirali informacijski sistem, sledijo FDA in EMA standardom, zaradi zahtev po ustreznosti s strani strank. Oba standarda sta si zelo podobna, razlikujeta se v nekaterih točkah ter po obsegu zahtev za ustreznost s standardom. Standard FDA 21 CFR Part 11 se osredotoča večinoma na ustreznost elektronskih zapisov in podpisov ter njihovo varovanje. Standard EMA Eudralex Volume 4 Annex 11 pa se osredotoča na ustreznost celotnega informacijskega sistema ter poslovne procese povezane z njim.

3.3.1 Ameriški standard FDA 21 CFR Part 11

FDA 21 CFR Part 11 [15, 16] sestavlja skupek smernic, ki nam povedo, kako obvladovati elektronske zapise oz. podatke in elektronske podpise na takšen način, da so verodostojni, zanesljivi in ekvivalentni dokumentom v papirnati obliki. V veljavo je standard stopil leta 1997, po zahtevi za navodila s strani različnih farmacevtskih in medicinskih podjetjih v začetku 90-

ih let prejšnjega stoletja. Leta 2003 so bile smernice posodobljene in leta 2010 je FDA začel izvajati revizije teh smernic, da bi zagotovil pravilno razumljivost in njihovo skladnost s predpisi.

3.3.1.1 Vsebina FDA 21 CFR Part 11

Standard je sestavljen iz treh delov. Prvi del – "A" sestavljajo splošne določbe. Drugi del – "B" povzema elektronske zapise. Tretji del – "C" pa elektronske podpise. Vsebina standarda je dostopna na spletnem naslovu [21].

A. Splošne določbe:

11.1 Obseg:

Predpisi določeni v 21 CFR Part 11 predstavljajo kriterij za verodostojne, zanesljive elektronske zapise in elektronske podpise, ki so ekvivalentni zapisom in podpisom v papirnati obliki. Velja za vse zapise v elektronski obliki, ki so ustvarjeni, spremenjeni, vzdrževani, arhivirani, poslani in pridobljeni iz arhiva, za izpolnjevanje zahtev FDA. Mednje niso vključeni papirnati zapisi, poslani z elektronskimi sredstvi.

V primeru, da elektronski zapisi in podpisi ustrezajo zahtevam, se jih lahko uporablja namesto zapisov v papirnati obliki, saj jih agencija smatra ekvivalentne zapisom in podpisom v papirnati obliki. To pa ne velja za zapise, kjer agencija specifično zahteva papirnat obliko. V kolikor pride agencija na inšpekcijo, mora biti vsa dokumentacija informacijskega sistema dostopna za pregled.

11.2 Implementacija:

V kolikor organizacija ali podjetje ustreza zahtevam, lahko elektronske zapise in podpise, ki jih je potrebno shranjevati in vzdrževati, ampak ne poslati agenciji, uporabljajo delno ali popolno v elektronski obliki. Zapisi in podpisi, ki pa morajo biti poslani agenciji, so lahko poslani v elektronski obliki v primeru, da so upoštevane vse zahteve 21 CFR Part 11 in da agencija sprejema tiste vrste zapisov in podpisov. Katere vrste elektronskih zapisov in podpisov sprejema, so označeni v javnem dokumentu No. 92S-0251. V kolikor obstajajo dvomi o ustreznosti elektronskih zapisov in podpisov, naj se organizacija ali podjetje posvetuje z enoto FDA, kamor mora poslati podatke v pregled.

11.3 Definicije:

Točka 11.3 povzema in razlaga vse uporabljene izraze povezane z informacijsko tehnologijo in njihov pomen v povezavi z 21 CFR Part 11.

B. Elektronski zapisi:

11.10 Kontrola zaprtih sistemov:

Organizacija ali podjetje, ki uporablja zaprt sistem za ustvarjanje, spreminjanje, vzdrževanje ali pošiljanje elektronskih zapisov, mora predhodno uveljaviti procedure in kontrole za zagotavljanje pristnosti, integritete, zaupnosti ter nedvomnosti elektronskih zapisov. Takšne procedure in kontrole morajo obravnavati naslednje točke:

- a. Kako organizacija ali podjetje validira oz. zagotovi sebi in pregledovalcem, da so podatki v računalniškem oz. informacijskem sistemu zaupanja vredni.
- b. Kako organizacija ali podjetje zagotovi, da vsi podatki, ki jih pregledovalec želi preveriti, dostopni v človeku berljivi in razumljivi obliki.
- c. Kako organizacija ali podjetje shranjuje dokumentacijo tako, da je vedno po potrebi na voljo, dokler je potrebno.
- d. Kako organizacija ali podjetje zagotovi samo dovoljenim osebam dostop do informacijskega sistema.
- e. Kako organizacija ali podjetje zagotovi, da informacijski sistem avtomatsko generira revizijske sledi. Katere so shranjene in na voljo pregledovalcem toliko časa kolikor je potrebno.
- f. Kako organizacija ali podjetje zagotovi, da elektronske funkcionalnosti informacijskega sistema pravilno delujejo.
- g. Kako organizacija ali podjetje omeji dostop uporabnikom in potrdi, da osebe, ki uporabljajo sistem, imajo dovoljenje za njegovo uporabo.
- h. Kako organizacija ali podjetje zagotovi, da se pravilno uporabljajo naprave, povezane v informacijski sistem.
- i. Kako organizacija ali podjetje zagotovi, da samo kvalificirane osebe dostopajo do ali uporabljajo informacijski sistem.

- j. Kako organizacija ali podjetje zagotovi odgovornost osebja za svoja dejanja v povezavi z elektronskimi zapisi in podpisi.
- k. Kako organizacija ali podjetje nadzoruje dokumentacijo povezano z delovanjem informacijskega sistema, njegovim vzdrževanjem ter zgodovino vseh implementiranih sprememb.

11.30 Kontrola odprtih sistemov:

Odprt sistem predstavlja informacijski sistem, ki je za razliko od zaprtega sistema, dostopen tudi določenemu osebju zunaj organizacije ali podjetja. Organizacija ali podjetje, ki uporablja odprt sistem za ustvarjanje, spreminjanje, vzdrževanje ali pošiljanje elektronskih zapisov, morajo od nastanka do prejetja elektronskih zapisov izvajati ustrezne kontrole in postopke za zagotavljanje avtentičnosti, integritete, zaupnosti ter nedvomnosti. V kolikor je primerno, naj takšni postopki in kontrole vsebujejo tudi pravila iz točke 11.10. Za dodatno varnost naj se dokumenti šifrirajo ter istočasno izvajajo primerni digitalni podpisi.

11.50 Lastnosti podpisa na elektronskem zapisu:

Podpisani elektronski zapisi morajo vsebovati vse podrobnosti o izvedenem popisu.

- Ime podpisnika.
- Datum in čas nastanka podpisa.
- Vrsta podpisa (pregled, odobritev, ...)

Elektronski zapisi s podpisom morajo biti v človeško berljivi in razumljivi obliki zato, da se jih lahko pregleduje.

11.70 Povezava med podpisom/zapisom:

Izvedeni elektronski podpisi in ročni podpisi morajo biti povezani na svoje elektronske zapise. S tem se zagotovi, da se elektronskih podpisov ne da odstraniti, kopirati ali prenesti za lažne potrditve zapisov.

C. Elektronski podpisi:

11.100 Splošne zahteve:

Organizacija ali podjetje mora najprej preveriti verodostojnost identitete posameznika. Ko je identiteta potrjena, se posamezniku ustvari unikatni elektronski podpis, ki se ga ne sme ponovno uporabiti za drugo osebo ali prenesti na drugo osebo. Za uporabo elektronskih podpisov mora organizacija ali podjetje agenciji potrditi njihovo uporabo in legalno ekvivalentnost ročnim podpisom. Agenciji je potrebno poslati pismo z ročnimi podpisi v papirnati obliki ter na zahtevo agencije podati dodatno potrdilo oz. izjavo, da so elektronski podpisi ekvivalentni njihovim ročnim podpisom.

11.200 Komponente in kontrole elektronskega podpisa:

Elektronski podpisi, ki niso osnovani na biometriki, morajo vsebovati vsaj dve različni identifikacijski komponenti, kot na primer identifikacijska koda in geslo. V primeru, da uporabnik izvede večje število zaporednih elektronskih podpisov v kontroliranem dostopu do sistema, bo prvi podpis vseboval vse identifikacijske komponente, vsi nadaljnji podpisi pa eno posamezniku unikatno identifikacijsko komponento. Pri večjem številu nezaporednih elektronskih podpisov, pa bo vsak podpis vseboval vse identifikacijske komponente. Uporaba podpisov je dovoljena samo pravim lastnikom razen v primeru, ko je nujno potrebno izvesti podpis. V takem primeru sta potrebni dve osebi. Ponavadi sta to sistemski administrator in nadzornik, ki ga izvedeta skupaj.

Elektronski podpisi, ki temeljijo na biometriki, morajo biti zasnovani na takšen način, da jih ne more uporabljati nobena druga oseba z izjemo pravega lastnika.

11.300 Kontrole identifikacijskih kod in gesel:

Organizacije ali podjetja, ki uporabljajo elektronske podpise z identifikacijskimi kodami in gesli, morajo vpeljati kontrole za zagotavljanje varnosti in integritete podpisa. Takšne kontrole morajo ustrezati naslednjim zahtevam:

- a. Za preprečevanje ponovljivosti se morajo vse identifikacijske kode in gesla med uporabniki razlikovati.
- b. Periodični pregledi in spremembe identifikacijskih kod in gesel

- c. V primeru izgube kartice ali naprave z identifikacijsko kodo in geslom je potrebno preventivno odstraniti dostop za preprečitev zlorab ter ustvariti novo kontrolirano začasno ali stalno zamenjavo.
- d. Uporabljati varnostne kontrole za zaznavo in preprečitev neavtoriziranih dostopov z identifikacijskimi kodami in gesli ter obveščati vodstvo organizacije ali podjetja.
- e. Izvesti začetno testiranje in izvajati periodična testiranja kartic ali drugih naprav, ki vsebujejo podatke za dostop za preverjanje funkcionalnosti.

3.3.2 Evropski standard EMA Eudralex Volume 4 Annex 11

EMA Eudralex Volume 4 Annex 11 [6] je del evropskih GMP smernic, ki opredeljuje naloge za informacijske sisteme v organizacijah in podjetjih na področju farmacije. Podobno kot pri 21 CFR Part 11 je leta 1991 Annex 11 nastal po zahtevi farmacevtskih podjetij za načela in smernice GMP pri izdelavi in distribuciji zdravil v Evropi. Leta 2011 je bila izdana nove verzija, ki jo uporabljamo danes.

3.3.2.1 Vsebina standarda EMA Eudralex Volume 4 Annex 11

Standard je sestavljen iz treh delov. Splošni del (angl. *General*) vsebuje splošne zahteve, ki jih mora upoštevati računalniško podprti sistem. Projektna faza (angl. *Project Phase*) se nanaša na samo implementacijo sistema, ko je še v fazi planiranja in uvajanja. Projektni fazi sledi operativna faza (angl. *Operational Phase*), ki določa, katera pravila je potrebno upoštevati pri uporabi sistema. Vsebina standarda je dostopna na spletnem naslovu [13].

Dokument velja za vse vrste računalniških sistemov, ki podpirajo procese, ki morajo ustrezati GMP standardom. Računalniško podprt sistem je sestavljen iz strojne in programske opreme, ki mora biti ustrezno validirana in kvalificirana.

Validacija je v farmacevtski industriji postopek potrjevanja skladnosti vseh korakov v procesu proizvodnje ali distribucije zdravil s predpisanimi standardi. Pojem validacija presega ozek okvir proizvodnje, oz. distribucije zdravil in je razširjen tudi na laboratorij, informacijske sisteme, aparature, itd., torej na vse komponente, ki vplivajo na končno kakovost zdravil. Kvalifikacija pa predstavlja postopek potrjevanja skladnosti opreme, prostorov ali sistemov s kriteriji sprejemljivosti, ki so predhodno določeni glede na predpisane standarde.

V nadaljevanju so predstavljeni deli in povzetki točk zahtev standarda EMA Eudralex Volume 4 Annex 11.

Splošni del:

1. Obvladovanje tveganj:

Računalniško podprt sistem mora imeti vzpostavljen sistem, ki izvaja ustrezno obvladovanje tveganj z ocenami tveganj za zagotavljanje varnosti, integritete in kvalitete podatkov oz. produktov.

2. Osebj:

Vsi zaposleni vključeni v računalniško podprt sistem morajo imeti ustrezna pooblastila za dostop, usposobljenost ter jasne zadolžitve za opravljanje svojih nalog. Tesno sodelovanje med zaposlenimi, ki so vključeni v računalniško podprt sistem, je pomembno.

3. Dobavitelji in ponudniki storitev:

- Z dobavitelji mora biti sklenjena ustrezna pogodba s točno določenimi obveznostmi dobavitelja. Potreba po reviziji naj bo določena glede na stopnjo tveganja
- Zanesljivost dobavitelja je glavni faktor pri zbiranju produktov ali storitev.
- Dokumentacija dobavitelja mora biti potrjena s strani odgovorne osebe.
- Sistem kakovosti in revizijski podatki implementiranih sistemov pri dobaviteljih morajo biti na voljo inšpektorjem za pregled.

Projektna faza:

4. Validacija:

- Pri projektih, ki vključujejo računalniško oz. informacijsko podporo, je potrebno slediti ustrezni validacijski dokumentaciji, ki pokriva celotni življenjski cikel projekta. Proizvajalci morajo biti sposobni zagovarjati svoje standarde, protokole, kriterije sprejemljivosti, procedure in zapise glede na njihovo oceno tveganja.
- Validacijski dokumenti morajo vsebovati zapise za obvladovanje sprememb (angl. *Change control*) in poročila v primeru odstopanj med procesom validacije.
- Na voljo mora biti konstantno posodobljen dokument z zapisom vseh relevantnih sistemov in njihovih GMP funkcionalnosti.

- Za kritične sisteme mora biti na voljo posodobljen sistemski opis o fizični in logični konfiguraciji, pretoku podatkov, vmesnikih z drugimi sistemi, postopkih, celotni strojni in programski opreми ter varnostnih ukrepih.
- Dokument z uporabniškimi zahtevami mora povzemati vse potrebne funkcionalnosti računalniško podprtega sistema in biti zgrajen na podlagi ocene tveganja in GMP vpliva.
- Odgovorna oseba mora slediti vsem zahtevanim korakom, da zagotovi, da je informacijski sistem zgrajen v skladu z zahtevami sistema kakovosti. Dobavitelj naj bo predhodno pravilno ocenjen.
- Za validacijo računalniško podprtih sistemov naj bo implementiran postopek, ki zagotavlja uradno oceno ter poročilo o kakovosti in zmogljivosti sistema v vseh fazah delovanja.
- Primerne testne metode in scenariji kot tudi avtomatizirana testna orodja in okolja naj bodo ustrezno dokazana. To še posebej velja za omejitve sistemskih parametrov, podatkovne omejitve ter obvladovanje napak. Testna orodja in okolja naj bodo dokumentirana z oceno o njihovi ustreznosti.
- V primeru prenosa podatkov na drug sistem je potrebno v validacijo vključiti dodatna preverjanja, da se podatki v procesu migracije niso spremenili.

Operativna faza:

5. Podatki:

Za zmanjšanje tveganj morajo računalniško podprti sistemi, ki izmenjujejo elektronske podatke z drugimi sistemi, imeti vgrajene dodatne varnostne kontrole za pravilen vnos in pravilno obdelavo podatkov.

6. Preverjanje natančnosti:

Za vse pomembne podatke, ki so vneseni v sistem ročno, je potrebno izvajati dodatna preverjanja natančnosti. Kritičnost nepravilno vnesenih podatkov mora biti pokrito z obvladovanji tveganj.

7. Shranjevanje podatkov:

- Podatki morajo biti fizično in elektronsko ustrezno zavarovani za preprečitev morebitne škode in izgube podatkov. Shranjeni podatki morajo biti kontrolirani za dostopnost, berljivost in natančnost.
- Izvajati se morajo varnostne kopije (angl. *backup*) vseh pomembnih podatkov podjetja, ki jih je potrebno nadzorovati in periodično pregledati za natančnost, integriteto ter sposobnost obnavljanja podatkov (angl. *restore data*).

8. Izpisi:

- Sistem naj omogoča tiskanje elektronskih podatkov, oz. dokumentov.
- Sistem naj omogoča ustvarjanje in tiskanje izpisov za zapise, ki podpirajo izdajo serij (angl. *Batch release*), za preverjanje sprememb podatkov.

9. Revizijska sled:

Glede na oceno tveganja naj bodo implementirana sistemska revizijska poročila v obliki za redne preglede za ustrezno kontrolo nad sistemom.

10. Upravljanje sprememb in nastavitve:

Vsaka sprememba mora biti izvedena po kontroliranem in vnaprej odobrenem postopku.

11. Periodične ocenitve:

Če želimo, da sistem ustreza GMP standardu, je potrebno izvajati periodične ocenitve. Ocenitve naj vključujejo revizijo funkcionalnosti sistema, poročila odstopanj, incidente, težave, zgodovino posodobitev, učinkovitost delovanja, zanesljivost, varnost, validacijska poročila o stanju ter priporočila za izboljšave in višjo kakovost.

12. Varnost:

- Računalniško podprt sistem mora biti dostopen samo pooblaščenemu osebju z ustreznimi varnostnimi zaščitnimi ukrepi. Primerni varnostni ukrepi za preprečevanje dostopa neavtoriziranemu osebju so na primer ključi, kartice dostopa, osebne kode z gesli, biometrika ter končna fizična omejitev dostopa do računalniške opreme in prostorov za shranjevanje podatkov.
- Število različnih varnostnih kontrol je odvisno od kritičnosti računalniško podprtega sistema.

- Ustvarjanje, spreminjanje in brisanje avtoriziranih dostopov se mora dokumentirati.
- Sistemi za upravljanje podatkov in dokumentov naj skupaj z časom in datumom beležijo uporabnike, ki dostopajo, spreminjajo, potrjujejo in brišejo podatke.

13. Upravljanje incidentov:

V kolikor pride do kakšnega incidenta (napake uporabnika ali systemske napake), ga je potrebno ustrezno prijaviti in oceniti. Vedno je potrebno odkriti razlog za napako, na podlagi katere se potem izvede korektivne in preventivne ukrepe.

14. Elektronski podpisi:

Elektronski zapisi so lahko podpisani elektronsko. Pričakuje se, da imajo elektronski podpisi znotraj podjetja enako stopnjo veljavnosti kot ročni podpisi. Vsak elektronski podpis mora vključevati čas in datum izvedbe podpisa ter biti trajno vezan na svoj ustrezni zapis.

15. Izdaja serij:

V primeru uporabe sistema za beleženje certificiranja in izdajanja serij (angl. *Recording certification and batch release*), mora sistem dovoliti samo kvalificiranim osebam dostop do računalniško podprtega sistema. Zato se priporoča uporaba elektronskega podpisa.

16. Neprekinjeno poslovanje:

Za konstantno uporabo oz. razpoložljivost računalniško podprtega sistema za kritične procese mora biti zagotovljena neprekinjena informacijska podpora (24/7). V primeru systemskega izpada naj bo na voljo alternativni sistem za podporo kritičnih procesov. Tveganje izpada sistema in čas vzpostavitve alternativnega sistema mora biti ustrezno dokumentirano in testirano.

17. Arhiviranje:

Podatki se morajo arhivirati in redno preverjati za dostopnost, berljivost in integriteto. V kolikor pride do večje spremembe na sistemu, mora biti proces restavriranja iz arhiva zagotovljen in testiran.

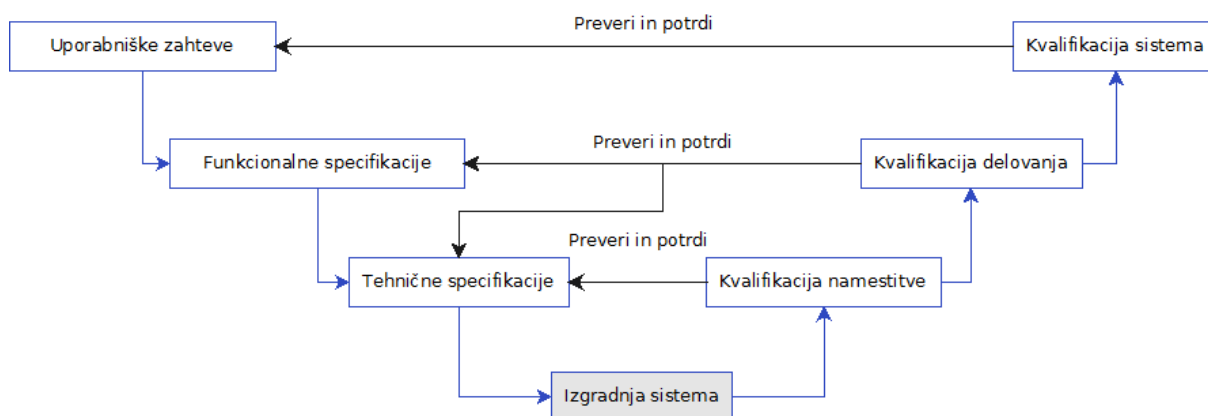
3.4 Navodila za implementacijo informacijskega sistema

Sledenje standardom FDA 21 CFR Part 11 in EMA EudraLex Volume 4 Annex 11 ter drugim je za marsikatero organizacijo ali podjetje lahko zahtevno, saj si lahko točke razlagajo po svoje in ne znajo zagovarjati svojega stališča. Organizacije imajo lahko implementiran računalniško podprt sistem po svoji lastni presoji, vendar je pomembno, da ga znajo ustrezno argumentirati, dokumentirati in zagovarjati.

3.4.1 GAMP 5

Zaradi zahtevnosti razumevanja prej navedenih standardov, so določene organizacije napisale različna navodila, kako lahko podjetje in njihov IT sledi tem standardom. V farmacevtski industriji so splošno sprejeta navodila GAMP, za katera je bila najnovejša verzija izdana februarja 2008 z imenom GAMP 5. GAMP 5 [7] predstavlja okrajšavo za dokumente oz. navodila o dobri avtomatizirani proizvodni praksi (angl. *Good Automated Manufacturing Practice*). Izdala jih je organizacija ISPE (angl. *International Society for Pharmaceutical Engineering*), ki objavlja dokumente na podlagi prispevkov strokovnjakov v farmacevtski industriji. Glavna naloga organizacije je nuditi tehnične in operativne rešitve na področju farmacije svojim 18.000 članom iz 90 različnih državah po svetu.

GAMP 5 predstavlja osnovne smernice za validiranje ter kvalificiranje sistemov. Smernice temeljijo na obvladovanju vseh možnih tveganj, ki bi lahko vplivala na podatke povezane z delovnimi procesi. Sestavljen je iz 7 faz, ki se morajo zaključiti, preden se lahko začne naslednja. Za lažjo izvedbo faz ter ustvarjanje systemske dokumentacije v fazah, se dele sistema oz. programsko opremo predhodno razdeli v kategorije GAMP 5, glede na namen njihove uporabe, kompleksnost ter tveganje. Faze GAMP 5 se lahko predstavi z modelom v obliki črke V, kar lahko vidimo na sliki 3.1.



Slika 3.1: V-Model diagram validacijskih faz po GAMP 5

Slika prikazuje V-Model diagram validacijskih faz po GAMP 5. Sestavljen je iz štirih nivojev in 7 faz, ki prikazujejo zasnovo za realizacijo novega projekta oz. sistema in sledijo v naslednjem vrstnem redu:

1. Faza: Uporabniške zahteve (angl. *User Requirements Specifications*)
2. Faza: Funkcionalne specifikacije (angl. *Functional Specifications*)
3. Faza: Tehnične specifikacije (angl. *Design Specifications*)
4. Faza: Izgradnja sistema (angl. *System Build*)
5. Faza: Kvalifikacija namestitve (angl. *Installation Qualification*)
6. Faza: Kvalifikacija delovanja (angl. *Operation Qualification*)
7. Faza: Kvalifikacija sistema (angl. *Performance Qualification*)

Cilj je dokumentirano preveriti in potrditi, da sistem deluje tako, kakor je bilo predvideno. To se doseže z opredelitvijo zahtev in specifikacij, ki se jih po izgradnji sistema testira, preveri in potrdi s kvalifikacijami. Testi so narejeni specifično za vsako zahtevo oz. specifikacijo posebej in v primeru, če so uspešni, služijo kot dokumentiran dokaz o ustreznosti.

Kot je bilo že zgoraj omenjeno, dokument GAMP 5 ni standard ali regulativa, kateri je nujno potrebno slediti, ampak predstavlja smernice in navodila, ki so splošno sprejeta v farmacevtski industriji in nudijo celovit postopek validiranja informacijskega sistema. Ustrezajo tako EMA EudraLex Volume 4 Annex 11 kot tudi FDA 21 CFR Part 11 standardom. Uporaba GAMP 5 ima še druge prednosti. Poleg skladnosti s standardi, lahko z njimi določimo obseg potrebnih testiranj sistema. Pristop na podlagi ocene tveganja omogoča koncentrirati testiranja na najbolj tveganih delih sistema ter manj testiranj na manj tveganih delih. S tem dosežemo prilagojeno testiranja za specifičen sistem in zagotovimo ustreznost delovanje sistema ter validacije. Še ena prednost je obsežnost navodil GAMP 5. Organizacija ISPE izdaja veliko referenčnih dokumentov, specifičnih za različne sisteme, ki jih je potrebno validirati. To nam omogoča, da izberemo ustrezno navodilo in izvedemo pravilen pristop za naš specifičen problem.

3.4.1.1 GAMP 5 kategorije po oceni tveganja

Za izpolnjevanje zahtev standardov, boljšo izpopolnjenost dokumentacije ter boljšo izvedbo validacije in kvalifikacije, se pri samem načrtovanju, opisovanju in dokumentiranju projekta programsko opremo sistema glede na oceno tveganja razvrsti v več kategorij, ki jih opredeljuje GAMP 5 [3]. Programska oprema, ki je bolj pogosto uporabljena in lažje dostopna, predstavlja

najmanj tveganja, ker ima veliko uporabnikov in je dodobra preizkušena. Bolj specializirana programska oprema, ki ni pogosto v uporabi in ima prilagojene lastnosti, predstavlja veliko večje tveganje in se zato nahaja v višjih kategorijah. Nekatera programska oprema, ki se bo uporabljala v zelenem sistemu, je lahko že splošno priznana oz. že validirana s strani nadzornih agencij in predstavlja manjše tveganje za vplivanje na podatke, povezane z delovnimi procesi, kot na primer po meri ustvarjena programska oprema. V odvisnosti od kategorizacije po GAMP 5, določene programske opreme ni potrebno podrobno dokumentirati, testirati ali validirati, saj se jo smatra, da je skupaj s svojo dokumentacijo od proizvajalca ustrezna in zanesljiva. V nadaljevanju so predstavljene vrste programske opreme razdeljene po GAMP 5 kategorijah.

1. kategorija: Programska oprema infrastrukture (angl. *Infrastructure Software*):

V prvo kategorijo GAMP 5 spada najbolj zanesljiva programska oprema. Običajno je to programska oprema infrastrukture sistema, ki je razdeljena na komercialno dostopno programsko opremo z več-nivojsko arhitekturo ter na programska orodja infrastrukture sistema. Med komercialno dostopno programsko opremo z več-nivojsko arhitekturo spadajo operacijski sistemi, podatkovne baze in programska oprema za njihovo upravljanje, programski jeziki, vmesna oprema (angl. *Middleware*), pisarniški programi kot na primer Microsoft Word ali Excel. Med programska orodja infrastrukture sistema pa spadajo na primer protivirusni programi, programska oprema za ustvarjanje varnostnih kopij, programska oprema za nadzor nad omrežjem ter za pomoč uporabnikom. Določeni programi, kot na primer Excel, se lahko uvrščajo v več kategoriji. Če se Excel uporablja za programiranje makrov, potem se uvršča v kategorijo 5. To je zaradi tega, ker makro predstavlja rešitev za specifičen problem. Excel kot osnovni program s standardnimi nastavitvami pa spada v kategorijo 1.

2. kategorija: Strojna-programaska oprema (angl. *Firmware*):

V okviru GAMP 5 kategorija 2 ne obstaja več. V prejšnjih verzijah, GAMP 3 in GAMP 4, je kategorija 2 predstavljala firmware. To je programska oprema oz. skupek strojnih ukazov vgrajenih v ROM čip za upravljanje naprave, oz. za zagon bolj obsežne programske opreme nad njimi. Kategorijo so odstranili zaradi tega, ker se samo delovanje firmware-a indirektno preverja že z drugimi kategorijami. Poleg tega pa ga sam uporabnik ne more spreminjati, saj lahko upravlja samo programsko opremo nad njem, ki pa je že dodeljena v drugo kategorijo.

3. kategorija: Programska oprema s privzetimi nastavitvami (angl. *Nonconfigured products*):

Kategorija 3 predstavlja vso programsko opremo, ki se je namestila in se uporablja z privzetimi nastavitvami, brez sprememb v konfiguraciji, kljub temu da jih je možno spreminjati. Privzete nastavitve vključujejo vse nastavitve, ki so potrebne za normalno delovanje v nameščenem

okolju. To vključuje nastavljanje uporabnikov, uporabniških tipov, nastavljanje imena organizacije ali podjetja v poročila ter tudi lokacije za shranjevanje podatkov. Zanesljivost programske opreme kategorije 3 zagotavlja ponudnik, ki jo je prodal podjetju skupaj z dokumentacijo. V kolikor je potrebno spremeniti nastavitve, avtomatizacijo procesov, shranjevanje podatkov in zapisov, da ustrezajo poslovnemu procesu organizacije ali podjetja, se programsko opremo prekatégorizira v kategorijo 4.

4. kategorija: Programska oprema z nastavitvami po meri (angl. *Configured products*):

Kategorija 4 predstavlja vso programsko opremo, ki je bila nameščena in se uporablja z nastavitvami, ki so bile prilagojene poslovnemu procesu organizacije ali podjetja. To vključuje vse nastavitve, ki vplivajo na funkcionalnosti in rezultate, ki so drugačni, kakor pri privzetih nastavitvah. Orodja za spreminjanje nastavitvev so priložena programski opremi ponudnika oz. dobavitelja. Takšne nastavitve so na primer vključevanje ali izključevanje funkcij, možnost vnosa vsebine v tekstovna okenca ter oblikovanje poročila in njegovih elementov v programu. Zanesljivost programske opreme kategorije 4 je nekoliko manjša kot pri kategoriji 3, saj namesto privzetih nastavitvev uporabljamo spremenjene nastavitve, ki bolje pokrivajo poslovne procese organizacije ali podjetja. Vendar pa se s tem povečuje tveganje, da programska oprema ne bo delovala v skladu z našimi pričakovanji.

Med kategorijo 4 in kategorijo 5 je zelo tanka meja, saj lahko določena programska oprema dovoljuje programiranje in dodajanje sprogramiranih funkcij v različnih programskih jezikih za pokrivanje poslovnih procesov. Programska oprema, ki to omogoča, ne spada v kategorijo 4, ampak v kategorijo 5.

5. kategorija: Programska oprema po meri (angl. *Custom applications*):

V kategorijo 5 spada vsa programska oprema, ki je bila razvita specifično za določen poslovni proces. To vključuje programiranje dodatkov k aplikacijam prejšnjih kategorij. Takšne aplikacije so lahko moduli in programi ustvarjeni po navodilih uporabnika ter makroji. Programska oprema te vrste predstavlja največja tveganja, saj je unikatna in ni rigorozno preverjena oz. testirana ter pomanjkljiva v dokumentaciji. Zaradi tega, je potrebno programsko opremo v kategoriji 5 zelo natančno opisati, testirati in validirati, da se ustvari dokumentacijo, ki bo potrjevala ustreznost opreme.

Poglavje 4 Proces prenove informacijskega sistema po GMP standardih

4.1 Namen

V okviru diplomskega dela smo morali v laboratoriju, kjer uporabljajo računalniško podprte sisteme za izvajanje svojih analiz, na novo vpeljati informacijski sistem za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov oz. analitskih inštrumentov v skladu z GMP standardi. Prenova računalniškega sistema je bila neizogibna, saj je bil star sistem neustrezen, naročniki storitev pa so nova naročila pogojevali s skladnostjo z GMP standardi. V nadaljevanju je predstavljen informacijski sistem za upravljanje računalniško podprtih analitičnih inštrumentov, kateremu sledijo opisi validacijskih faz za vpeljavo novega informacijskega sistema po GAMP 5.

4.2 Informacijski sistem za upravljanje računalniško podprtih analitičnih inštrumentov

Informacijski sistem za upravljanje računalniško podprtih analitičnih inštrumentov spada med ti. sisteme LIMS (angl. *Laboratory Information Management System*). Običajno je sestavljen iz inštrumenta, računalnika in strežnika s programsko opremo pomembno za njihovo obratovanje. Inštrument je lahko povezan na računalnik z Ethernet kablom ali kakšnim drugim priključkom, lahko pa neposredno na lokalno omrežje. To je odvisno od zasnove, za katero se organizacija ali podjetje odloči. V primeru našega poslovnega sistema so bili že v starem sistemu inštrumenti povezani na računalnike, ki so bili skupaj s strežnikom priključeni na lokalno omrežje. Vendar pa je bil dostop do podatkov nekega inštrumenta omogočen samo z enega lokalnega računalnika.

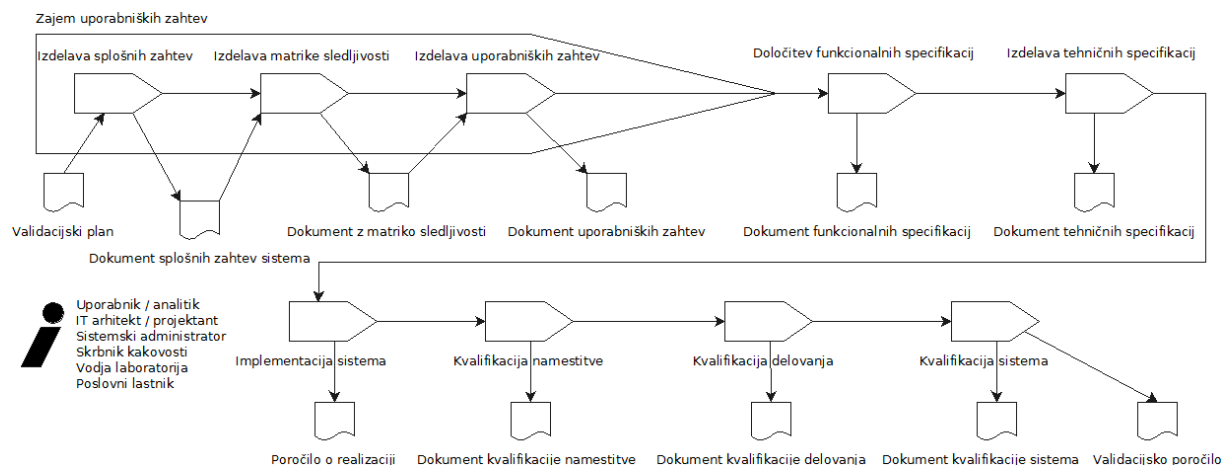
Najpomembnejša komponenta pri takšnih informacijskih sistemih je laboratorijska programska oprema ali programska oprema za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov, ki predstavlja tudi največji delež informacijskega sistema. Odvisno od izbire organizacije ali podjetja je lahko laboratorijska programska oprema sistema lokalna ali mrežna (nameščena na strežniku). Razlika je v tem, da je lokalna nameščena na računalniku (delovni postaji), ki je povezan neposredno na inštrument in ga tako edini lahko upravlja. V starem informacijskem

sistemu se je uporabljala lokalna laboratorijska programska oprema, ki smo jo pri vpeljavi novega informacijskega sistema nadomestili z mrežno. Za razliko od lokalne verzije, je mrežna laboratorijska programska oprema ponavadi sestavljena iz programa na strežniku, programa na ACQ (angl. *Acquisition*) računalniku ter programa na client računalniku oz. odjemalcu (angl. *Client computer*). Na strežniku je poleg programa tudi podatkovna baza ali kakšen drug mehanizem kamor se shranjujejo podatki povezani z delovanjem laboratorijske programske opreme. ACQ računalnik predstavlja delovno postajo, ki je povezana na inštrument in je namenjena pridobivanju ter po potrebi shranjevanju podatkov. Odjemalec pa je računalnik, ki ga uporabnik oz. analitik uporablja za dostop do podatkov in inštrumenta s pomočjo strežniške strani laboratorijske programske opreme. Zaradi tega, ker laboratorijska programska oprema ne predstavlja celotnega sistema in ne zagotavlja popolne funkcionalnosti, so potrebni še drugi programi, ki poleg laboratorijske programske opreme dopolnjujejo informacijski sistem, tako da kar se da ustreza podjetju. V našem primeru smo se odločili za mrežno obliko programske opreme za upravljanje računalniško podprtih analitičnih inštrumentov, kateri smo zato, da informacijski sistem ustreza GMP standardom, dodali programsko opremo za varnostno kopiranje in arhiviranje, pisarniško programsko opremo ter sistemsko programsko opremo, ki je opisana kasneje v točki 4.3.3.2.

4.3 Vpeljevanje informacijskega sistema po GAMP 5

Zaradi splošne sprejetosti GAMP 5 navodil v farmacevtski industriji ter njihovi ustreznosti z GMP standardi, smo se odločili, da navodila uporabimo tudi v okviru našega projekta. Začeli smo z validacijskim protokolom oz. planom. Validacijski plan je dokument, v kateremu se določi cilje projekta in njegov potek, od samega načrtovanja do implementacije in validacije sistema. V njem smo določili faze projekta, ki sledijo GAMP 5 navodilom, njihov življenjski cikel ter odgovornosti vseh, v projekt vključenih deležnikov. Poleg tega smo določili tudi nove SOP-e - standardne operative postopke (angl. *Standard Operating Procedure*), ki so morali biti skladni z obstoječimi. Izbira navodil in priprava validacijskega plana ter sam začetek in potek procesa vpeljave novega sistema je specifičen in odvisen od organizacije ali podjetja.

Posplošen postopek vpeljave novega informacijskega sistema po GAMP 5, ki smo ga določili v validacijskem planu, je predstavljen z diagramom aktivnosti na sliki 4.1. V njem so po vrsti prikazane aktivnosti oz. faze projekta ter dokumenti, ki jih tekom projekta ustvarimo. Zraven so določene tudi vloge oseb ključnih pri procesu vpeljave novega informacijskega sistema.



Slika 4.1: Diagram aktivnosti procesa vpeljave informacijskega sistema po GAMP 5

4.3.1 Zajem uporabniških zahtev

Po izdelavi validacijskega plana smo se lotili prve faze, tj. zajema uporabniških zahtev, ki predstavljajo uvod v proces vpeljave informacijskega sistema.

V tej fazi se izdelata dokumentacija uporabniških zahtev - URS (angl. *User Requirements Specification*), ki povzema vse kar uporabnik, skrbnik, lastnik ter drugi, ki bodo povezani v sistem, pričakujejo od le tega. Uporabniške zahteve so lahko sestavljene iz več dokumentov, v katerih naročnik oz. organizacija, ki vpeljuje nov sistem, navede tako obvezne kot tudi želene zahteve. To vključuje funkcionalne zahteve sistema, zahteve za strojno opremo, programsko opremo ter druge zahteve.

Pri našem projektu smo najprej napisali splošne zahteve za sistem. Splošne zahteve še niso bile del uradnih uporabniških zahtev in so bile sestavljene iz točk, ki so povzemale nujne ključne funkcionalnosti sistema. S splošnimi zahtevami smo začeli iskati ustreznega ponudnika programske opreme za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov, kar predstavlja glavni del sistema. Omenjena programska oprema je namreč ključna pri upravljanju inštrumentov za izvajanje analiz ter ustrezno shranjevanje podatkov po GMP standardih.

Veliko organizacij oz. podjetij na tem mestu naredi napako, ker pričakujejo, da so z nakupom laboratorijske programske opreme zadostili GMP standardom. Potrebno je namreč razumeti, da laboratorijska programska oprema, ki predstavlja jedro in večino funkcionalnosti sistema, ne predstavlja celotnega sistema, ampak nekakšen sistem znotraj sistema. To je pomembno zaradi tega, ker je pri validaciji potrebno upoštevati tako laboratorijsko programsko opremo kot tudi celotni sistem z ostalo programsko opremo. Ponudniki sicer validirajo sistem, ki ga namestijo, ampak tako validiran sistem ne predstavlja končne celote, ki bo v uporabi.

Po začetnih povratnih informacijah s strani ponudnikov smo ustvarili dokument z matriko sledljivosti, kjer smo preverili ujemanje ponudnikovih informacij o laboratorijski programski opremi z našimi splošnimi zahtevami. Glede na ustreznost smo izbrali enega izmed štirih ponudnikov na svetu, ki nudijo ustrezno programsko opremo za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov, ter napisali uradne uporabniške zahteve, za katere je potem ponudnik moral dodati primerna oz. uradna dokazila o ustreznosti njihove programske opreme z našimi točkami v dokumentu. Vse zahteve, ki se niso navezovalе na ponudnika in njihovo programsko opremo, ampak na naš informacijski sistem, smo morali izpolniti sami.

Dokument uporabniških zahtev je vseboval zahteve, ki so se nanašale na analitične in farmacevtske delovne procese za upravljanje računalniško podprtih analitičnih inštrumentov, združljivost z analitičnimi inštrumenti ter ustreznost z evropskim EudraLex Volume 4 Annex 11 in ameriškim 21 CFR Part 11 standardom. Za zahteve informacijskih tehnologij smo v dokument dodali več splošnih zahtev, ki so se nanašale na želje analitikov in vodstva, na združljivost novega sistema z starim zaradi lažjega prenosa, na razpoložljivost denarnih sredstev ter GMP standarde.

Primer splošnih IT zahtev za sistem zapisane v dokumentu uporabniških zahtev:

- Zaradi tega, ker bo sistem uporabljalo večje število uporabnikov in ker je že sama implementacija sistema zelo velik vložek, smo se odločili sistem zgraditi po principu terminalskega strežnika (angl. *Terminal server*) in tako omogočiti dostop uporabnikom do laboratorijske programske opreme. Na ta način smo se izognili dodatni investiciji v večje število novih računalnikov kot tudi nakupu novih licenc programske opreme.
- Zaradi tega, ker je na trgu več različnih analitičnih inštrumentov je bila ena od zahtev tudi združljivost sistema z različnimi proizvajalci inštrumentov. To je pomembno zaradi tega, ker je potreben enotni sistem oz. programska oprema za upravljanje vseh analitičnih inštrumentov, ki so v uporabi.
- Za ustreznost z GMP standardi, lažje iskanje napak ter lažje učenje uporabe, je bila ena od zahtev vgradnja podpore uporabniku in administratorju, ki vključuje tudi navodila za uporabo.
- V analitskih laboratorijih so podatki zelo pomembni. Zato jih je potrebno ustrezno shranjevati in varovati pred uničenjem, spremembami in krajo. Zahteva je bila, da se podatki

varno shranjujejo na ACQ računalnik, podatkovno bazo ter strežnik skupaj z revizijsko sledjo (angl. *Audit trail*).

- V okviru varovanja podatkov je bila dodana zahteva, da je mogoče podatkovno bazo arhivirati in restavrirati iz arhiva, ne da bi to imelo kakršenkoli vpliv na podatke.
- V primeru, da bi prišlo do odpovedi strojne ali programske opreme, je nujno, da se ponovno vzpostavi sistem v najkrajšem možnem času. Zato je bila ena od zahtev tudi dodatni rezervni strežnik, katerega bi po potrebi v primeru odpovedi glavnega strežnika namestili ter pripravili na restavriranje podatkov.
- Zaradi dejstva, da je celoten sistem sestavljen iz več podsistemov in aplikacij, smo upoštevali tudi nujno podporo sistema pri njihovi integraciji. To vključuje združljivost s posameznimi aplikacijami in sistemi oz. programsko opremo kot na primer Windows, Adobe Acrobat, Microsoft Office ter preprečitev vseh potencialnih motenj s programsko opremo, kot na primer Antivirus Panda, Exchange Server ter virtualnimi strežniki, na katerih teče druga programska oprema.
- Enoten sistem ter stabilna programska oprema sta ključna v laboratoriju, tako z vidika učinkovitosti kot tudi praktičnosti. Zato smo zahtevali, da je celoten sistem z vso strojno opremo in inštrumenti povezan preko omrežja. Za lažjo uporabo sistema in programske opreme smo zahtevali tudi enostavni uporabniški vmesnik za uporabnike in administratorje, kot tudi grafične prikaze pomembnih podatkov v njem.
- Zaradi tega, ker sistem izvaja pomembne analize, ki so ključne pri izdelavi zdravil, sta zmogljivost in odzivnost pomembni lastnosti. Da bi ju dosegli, smo zapisali in upoštevali naslednje zahteve:
 - o Visoka zanesljivost delovanja z minimalnimi možnostmi izgube podatkov in izpadi le v primeru odpovedi ključnih komponent, z možnostjo ponovne vzpostavitve v najkrajšem možnem času.
 - o V primeru izpada povezave do strežnika, se podatki shranijo na ACQ računalnike in ob ponovni vzpostavitvi povezave posredujejo na strežnik.
 - o Ne sme se pretirano obremenjevati CPU, diska in RAM ACQ računalnikov ter strežnika, da ne pride do odpovedi opreme in ustavitve delovnih procesov. To zahtevo je opredelilo vodstvo.

- Glede na zahteve vodstva smo napisali in upoštevali sledeče zahteve za konfiguracijo sistema:
 - 1 strežnik s podatkovno bazo in nameščenim terminalskim strežnikom, na katerega dostopajo uporabniki preko ACQ ali odjemalcev.
 - Ustrezna zmogljivost sistema za 25 uporabnikov s 50 % rezerve, ki lahko dostopajo do terminalskega strežnika in laboratorijske programske opreme (uporabniškega vmesnika programa).
 - Možnost dodajanja novih ACQ računalnikov in inštrumentov v sistem.
 - Možnost dodajanja novih odjemalcev.
 - Varnostne točke ob izpadih (shranjevanje podatkov pri izgubi povezave znotraj sistema,...)
- Zaradi potrebe po nakupu nove laboratorijske programske opreme ter združljivosti starega sistema z novim, smo napisali in upoštevali spodnje splošne zahteve za strojno opremo:
 - Nadgradnja strežniške konfiguracije ob upoštevanju obstoječe strežniške opreme: HP DL380G8 E5520 24GB RAM in HP P2000 storage array.
 - Konfiguracija mora omogočati razpoložljivost virov strežnika tudi drugim sistemom.
 - Konfiguracija mora omogočati delovanje ter uporabljati licence naslednje programske opreme:
 - Programska oprema za nadzorovanje virtualizacije strojne opreme kot na primer hipernadzornik (angl. *hypervisor*) ESXi,
 - Windows Server 2012 R2,
 - Terminalni strežnik Citrix XenApp ali Microsoft Remote Desktop Services,
 - Podatkovna baza kot na primer Microsoft SQL.
- Za ACQ računalnike, ki upravljajo analitske inštrumente, smo določili sledečo konfiguracijo za ustrežanje zahtevam vsem ponudnikom laboratorijske programske opreme ter vodstva:
 - Procesor: Intel i5-6500

- Operacijski sistem: Windows 7 64-bit
 - Pomnilnik: RAM 16GB
 - Trdi disk: HDD 500GB
 - Napajalnik: 210W
 - 2x Ethernet priključek
- Client računalniki oz. odjemalci, ki se povežejo na terminalni strežnik za dostop do laboratorijske programske opreme, ne zahtevajo pretirane zmogljivosti. Zaradi tega smo kot želeno zahtevo napisali, da se trenutni računalniki v prihodnosti nadomestijo z računalniki tipa lahki odjemalec (angl. *Thin client*) ali pa računalniki z zgornjo konfiguracijo.

4.3.2 Določitev funkcionalnih specifikacij

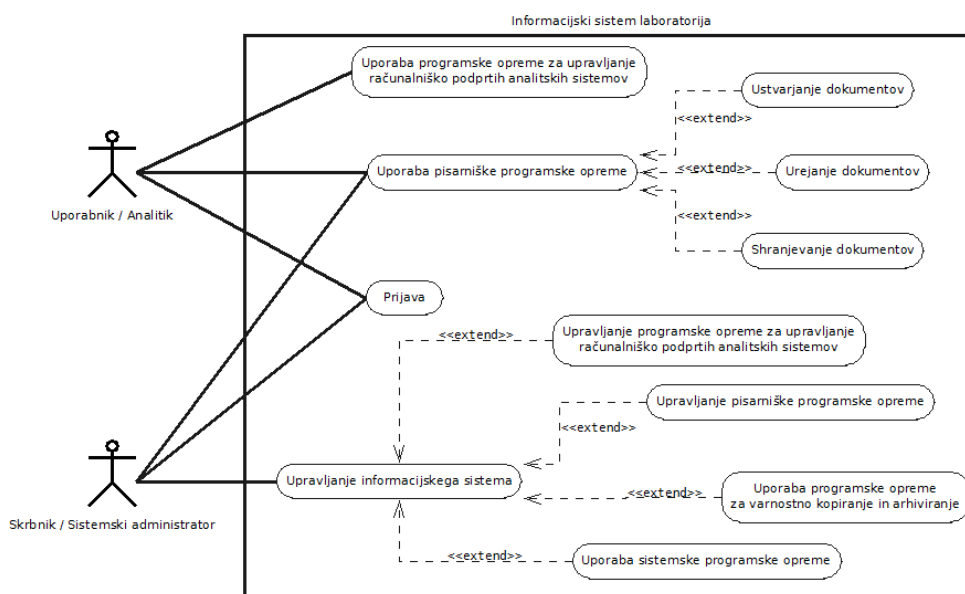
Fazi opredelitve uporabniških zahtev sledi faza določanja funkcionalnih specifikacij. V tem delu je potrebno sistem že ločiti po kategorijah GAMP5. Odvisno od tega, koliko že organizacija pozna vso programsko opremo, ki jo bo uporabljala v sistemu, ter od tega, kako si organizacija zastavi validacijski plan in njene faze, so lahko funkcionalne specifikacije določene že v uporabniških zahtevah. V večini primerov je potrebno ustvariti nov dokument, ki vsebuje podroben opis funkcionalnosti, ki jih bo programska oprema podpirala.

Za programsko opremo, ki je kategorizirana po GAMP 5, od 1. do vključno 3. kategorije, so funkcionalne specifikacije že na voljo od proizvajalca in nam jih ni bilo potrebno na novo napisati. Za programsko opremo kategorije 4 in 5 pa se specifikacijam proizvajalca dodajo uporabniške funkcionalne specifikacije, ki ustrezajo poslovnim procesom organizacije ali podjetja. Dokument je pomemben zaradi tega, ker da osebju, ki je zadolženo za implementacijo sistema informacije o tem, kakšne funkcionalnosti morajo omogočiti. Prav tako pomaga tudi osebju, ki je odgovorno za testiranje in validiranje sistema določiti, kakšne teste morajo ustvariti in izvesti. Ne nazadnje dobi tudi vodstvo informacijo o tem, kakšen sistem bodo zgradili.

V okviru obravnavanega projekta smo v fazi določitev funkcionalnih specifikacij s pomočjo naših zahtev in odgovorov ter dokazil ponudnika ustvarili dokument FS (angl. *Functional Specification*) s funkcionalnimi specifikacijami laboratorijske programske opreme za upravljanje računalniško podprtih analitičnih inštrumentov (4. kategorija). Odgovori in dokazila ponudnika so potrebni, da se prepričamo, da bo v kasnejši fazi uvedena rešitev uspešno prestala testiranje. Zraven smo dodali tudi funkcionalne specifikacije programske opreme za varnostno kopiranje in arhiviranje ter sistemske programske opreme (4. kategorija), ki

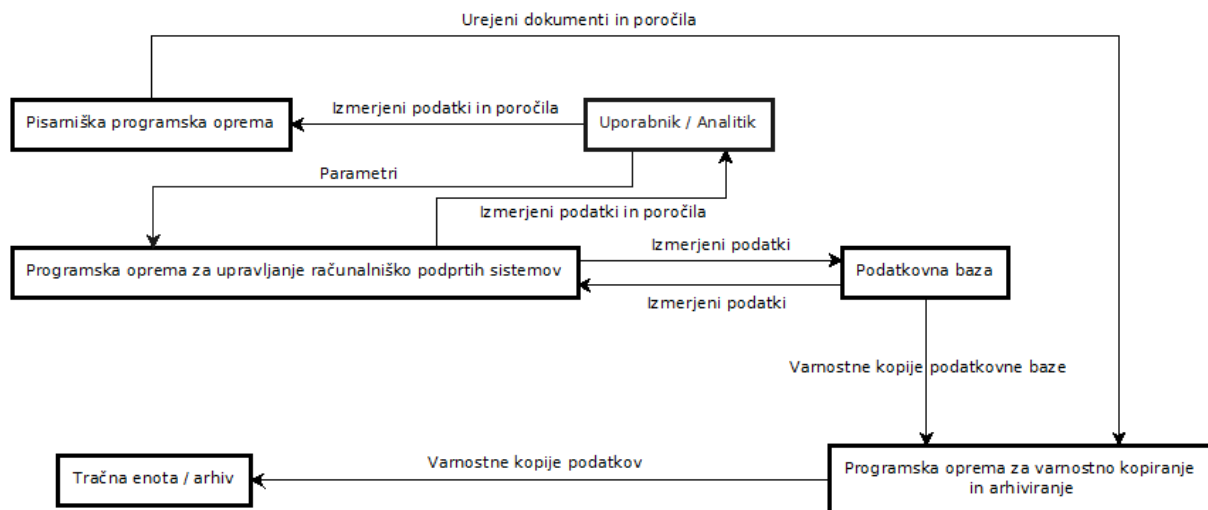
priporo k ustreznosti sistema z GMP standardi ter poslovnimi procesi laboratorija in podjetja. Za ostalo programsko opremo (od 1. do 3. kategorije), ki se uporablja v sistemu, pa smo posebej dodali uradne funkcionalne specifikacije s strani proizvajalca.

Ko smo vso dokumentacijo o funkcionalnih specifikacijah izdelali smo jo združili in si ustvarili jasno sliko sistema. Splošna struktura funkcionalnosti celotnega informacijskega sistema v laboratoriju je predstavljena na sliki 4.2, ki predstavlja diagram primerov uporabe funkcionalnosti informacijskega sistema v laboratoriju, in sliki 4.3, ki pa prikazuje tok podatkov med funkcionalnostmi informacijskega sistema v laboratoriju.

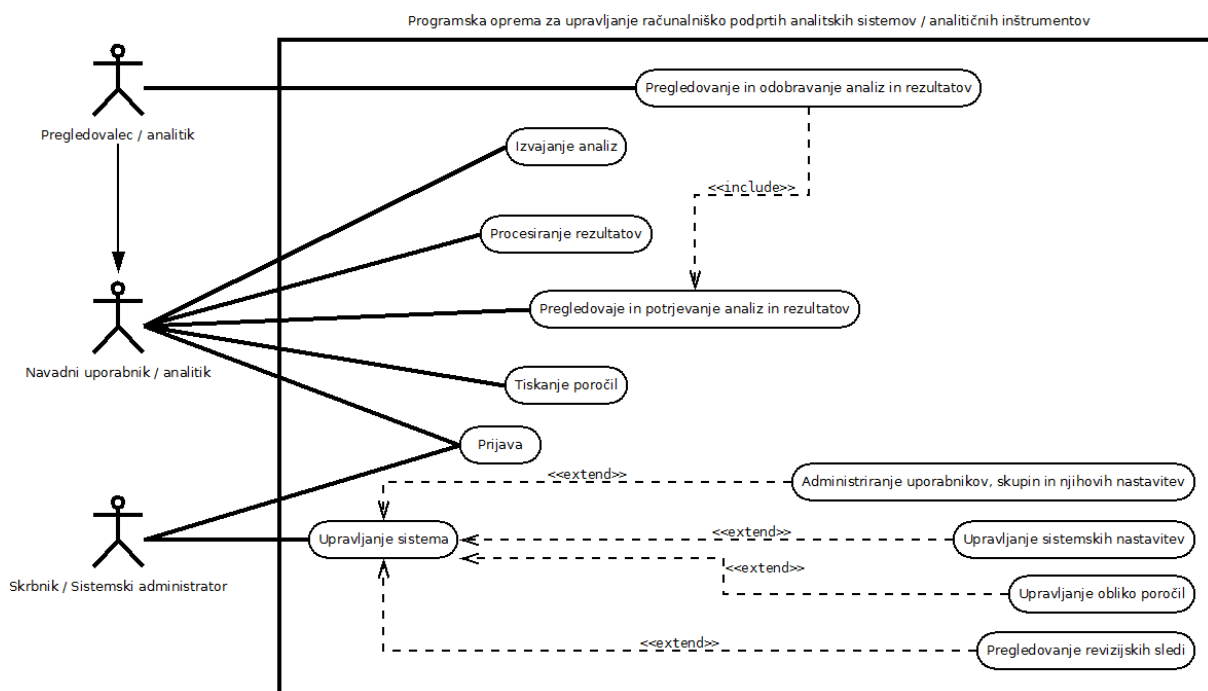


Slika 4.2: Diagram primerov uporabe funkcionalnosti informacijskega sistema v laboratoriju

Analitiki na računalnikih uporabljajo programsko opremo za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov oz. analitičnih inštrumentov, ki shranjuje vse podatke v podatkovno bazo na strežniku in pridobivajo podatke iz nje s poizvedbami. Z njeno uporabo analitiki pridobijo podatke in izdelajo poročila, ki jih nato s pomočjo pisarniške programske opreme dodelajo, uredijo in izdajo v končni obliki ter shranijo na strežnik. Na strežniku se potem s pomočjo programske opreme za varnostno kopiranje in arhiviranje ustvarjajo varnostne kopije podatkovne baze in podatkov v mapah v skupni rabi, ki se v končni fazi shranijo v arhiv. Nadzor nad sistemom izvaja skrbnik oz. sistemski administrator, ki upravlja vso programsko opremo, vključno s sistemsko programsko opremo.



Slika 4.3: Diagram toka podatkov informacijskega sistema v laboratoriju



Slika 4.4: Diagram primera uporabe programske opreme za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov / analitičnih inštrumentov

Zgornji diagram primerov uporabe (angl. *Use case diagram*) na sliki 4.4 predstavlja poenostavljeno različico funkcionalnosti laboratorijske programske opreme oz. programske opreme za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov, prilagojenega našim zahtevam in specifikacijam. Navadni uporabnik oz. analitik se prijavi v sistem, kjer lahko izvaja analize, procesira rezultate, pregleda in potrdi svoje analize oz. rezultate ter tudi natiska

poročila. Pregledovalec je analitik, ki lahko izvaja enake naloge kot navadni uporabnik ter zraven pregleduje in odobrava analize in rezultate navadnega uporabnika. Glede na analitski projekt je lahko analitik enkrat navadni uporabnik, drugač pa pregledovalec. To se določi v specifikaciji projekta. Za odobritev analiz in rezultatov, mora analitik najprej pregledati in potrditi svoje analize ter dobljene rezultate s svojim elektronskim podpisom. Nato jih dobi v pregled pregledovalec, ki jih s svojim elektronskim podpisom odobri za nadaljnjo delo. Z drugimi besedami se to imenuje dvonivojsko elektronsko podpisovanje analiz in rezultatov. Tako kot analitiki, se skrbnik oz. sistemski administrator prijavi v sistem, kjer dobi dostop do nivoja upravljanja. Glavne funkcionalnosti pri upravljanju sistema so administriranje uporabnikov, skupin in njihovih nastavitev, upravljanje sistemskih nastavitev, upravljanje oblik poročil ter tudi pregledovanje revizijskih sledi, ki jih beleži programska oprema.

Primer funkcionalnih specifikacij za laboratorijsko programsko opremo iz uradnega dokumenta:

- Dostop v sistem: Uporabnik se v sistem prijavi s svojim uporabniškim imenom in geslom, vse aktivnosti posameznika morajo biti časovno zabeležene.
 - Iz sistema dnevnika mora biti razvidno, kdaj in kdo se je prijavil, oz. odjavil v sistem.
 - Neuspešni poskusi vstopa v sistem morajo biti zabeleženi.
 - Sistem mora uporabniku onemogočiti nastavitve časa in nastavitve časovnega območja.
 - Iz dnevnika morajo biti razvidne vse aktivnosti, ki so se izvedle na sistemu (revizijska sled sistema, sistema dnevnika, zgodovine sistema).
 - Iz dnevnika morajo biti razvidne vse aktivnosti, ki jih je izvedel določen uporabnik v določeni periodi.
 - Zaželeno je, da sistem omogoča ustrezno filtracijo podatkov v dnevniku.
 - Brisanje podatkov v dnevniku mora biti onemogočeno.
 - Podatki v dnevniku morajo biti trajni in berljivi skozi celoten življenjski cikel.

- Dostop v projekt: Dostopi v projekt ter vse aktivnosti posameznika morajo biti časovno zabeležene.
 - Sistem mora omogočati nastavitve pravic ter dostopov za uporabnike v posamezne projekte.
 - Iz dnevnika mora biti razvidno, kdo in kdaj je dodelil pravice posameznim uporabnikom.
 - Za vsak projekt mora biti razvidno, kdo lahko dostopa do projekta in kakšne so njegove pravice.
 - Sistem mora omogočati, da lahko na projektu dela več uporabnikov hkrati, vendar mora onemogočati, da isto aktivnost v istem trenutku izvajata dva ali več uporabnikov hkrati.
 - Iz dnevnika mora biti razvidno, kdo in kdaj je dostopal v projekt in kakšne aktivnosti so bile izvedene.
 - Zaželeno je, da sistem omogoča, da so v določenih projektih metode za določanje nastavitve inštrumentalne analize zaklenjene, v drugih projektih (na primer razvojni projekti) pa je izdelava in sprememba sekvenc omogočena vsakemu uporabniku.
 - Zaželeno je, da sistem omogoča izdelavo podprojektov.

4.3.3 Izdelava tehničnih specifikacij

Zadnja faza pred samo namestitvijo oz. izgradnjo sistema je faza izdelave tehničnih specifikacij. Na tem mestu se ustvari dokument DS (angl. *Design Specification*), v kateremu se definira tehnične specifikacije sistema. V dokumentu se določi kakšna bo infrastruktura, kako bo zgrajena ter katera strojna in programska oprema se bo uporabljala. Zraven se dopiše tudi konfiguracijo in nastavitve, ki bodo določale, kako bo strojna in programska oprema nameščena za ustrežanje zahtevam in specifikacijam predhodnih faz.

Za upoštevanje vseh predhodno napisanih dokumentov smo se odločili uporabiti strojno in programsko opremo določeno v točkah 4.3.3.1 in 4.3.3.2.

4.3.3.1 Strojna oprema

- Strežnik: HP DL380 Gen9 :
 - Procesor: 2 x Intel Xeon E5-2650v3

- Pomnilnik: 4 x 64 GB
- Trdi disk: 2 x PCIe SSD Intel 750 800GB
- Napajalnik: 2 x 800 W
- Mrežna stikala:
 - HP ProCurve 2520 - 24 PoE
 - HP ProCurve 2510G – 48
 - HP ProCurve 2520G -24 PoE
- Diskovno polje (angl. *Storage array*):
 - HP MSA P2000 Storage Array z 2 TB SAS 7.2K v RAID 10 (angl. *Redundant array of independent disks*)
- NAS (angl. *Network-Attached Storage*):
 - Thecus N5200 z 4 X 2 TB SATA diski v RAID 10
- UPS (angl. *Uninterruptible Power Supply*):
 - 2 x HP R/T 2200
- Telefonska centrala:
 - Siemens HiPath OpenOffice ME
- Po potrebi bo na voljo rezervni strežnik HP DL380 Gen9 z procesorjem Intel Xeon E5-2650v3
- Računalniki:
 - ACQ računalniki:
 - Procesor: Intel i5-6500
 - Operacijski sistem: Windows 7 64-bit
 - Pomnilnik: 16GB DDR4

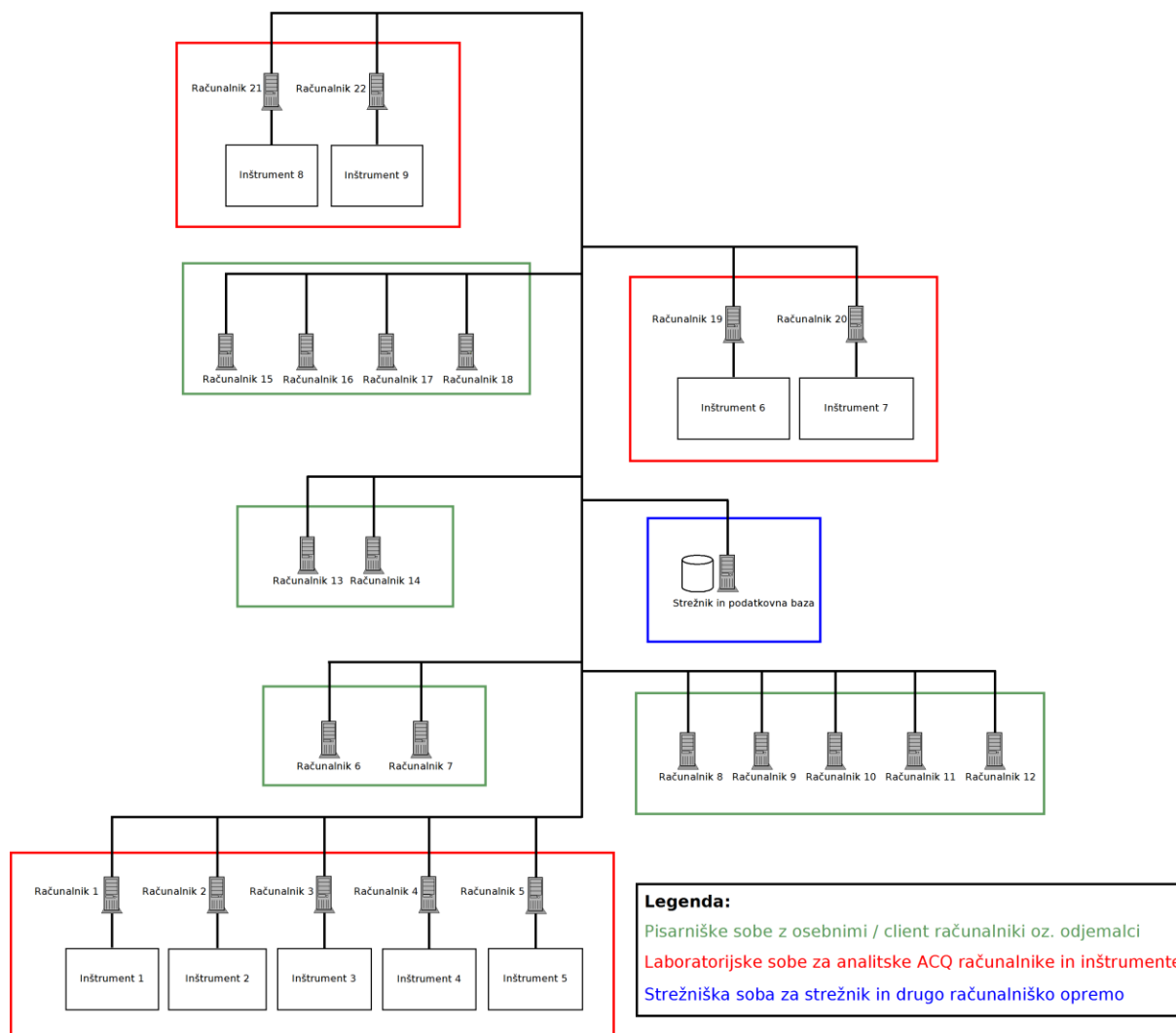
- Trdi disk: 500GB HDD
- Napajalnik: 210W
- 2x Ethernet priključek
- Za odjemalce se uporabi obstoječe osebne računalnike, saj ni potrebe po novih, zaradi uporabe terminalnega strežnika. Po potrebi se kupi nov računalnik z operacijskim sistemom Windows 7 ali več za dostop do terminalnega strežnika preko Windows Remote Desktop.

4.3.3.2 Programska oprema

- Laboratorijska programska oprema: Shimadzu LabSolutions CS
- Programska oprema podatkovne baze: Microsoft SQL Server 2014
- Programska oprema za varnostno kopiranje in arhiviranje: CA Arcserve r15
- Pisarniška programska oprema: Microsoft Office, Adobe Acrobat
- Sistemska programska oprema:
 - Operacijski sistem za navidezne računalnike: Hyper-V Core Services 2012 R2
 - Navidezni računalnik za sekundarni domenski strežnik: Windows Server 2012 R2
 - Navidezni računalnik za laboratorijsko programsko opremo in podatkovno bazo: Windows Server 2012 R2
 - Navidezni računalnik za terminalni strežnik: Windows Server 2012 R2
 - Navidezni računalniki za dostop do arhiva starih računalnikov: 3 x Windows XP, 1 x Windows 7
 - Navidezni računalnik za požarni zid: Canonical Ltd. Ubuntu 12
 - Navidezni računalnik za kontrolo dostopa v prostore laboratorija: 1 x Windows XP, 1 x Windows 10
 - Navidezni računalnik za dostop do različnih programov izdelanih po meri: Canonical Ltd. Ubuntu 14

- Programska oprema za pregled in upravljanje navideznih računalnikov: Hyper-V Manager

4.3.3.3 Infrastruktura informacijskega sistema



Slika 4.5: Infrastruktura informacijskega sistema v laboratoriju.

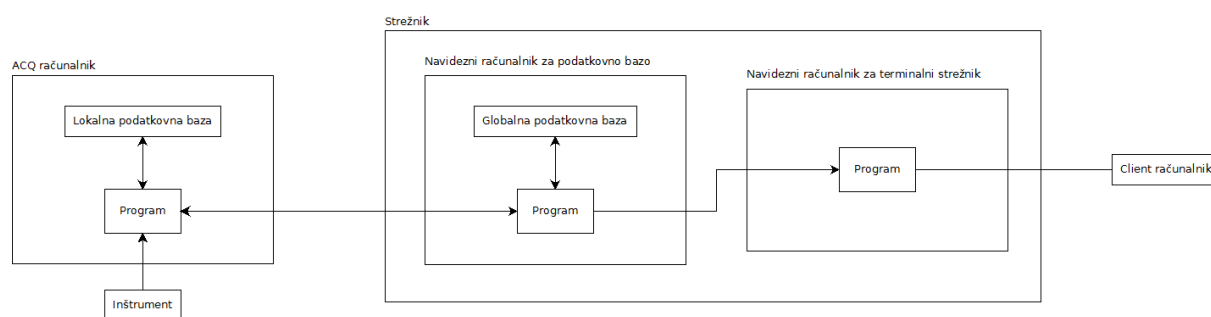
Slika 4.5 predstavlja infrastrukturo informacijskega sistema v laboratoriju. Laboratorij je razdeljen na laboratorijske in pisarniške sobe ter sobo s strežnikom. Laboratorijske sobe so sobe, kjer se nahajajo inštrumenti in na njih priključeni ACQ računalniki. Pisarniške sobe so sobe namenjene odjemalcem, ki jih uporabniki oz. analitiki uporabljajo za dostop do terminalnega strežnika ter urejanje dokumentov z pisarniško programsko opremo. Strežniška soba je pa soba, kjer se nahaja strežnik ter druga računalniška oprema navedena v točki 4.3.3.1.

Analitiki potrebujejo dostop do sistema tako v laboratorijskih sobah kot tudi pisarniških sobah, zato smo v sistemu omogočili uporabo ACQ računalnika kot odjemalca. To je za analitike zelo

praktično, ker morajo biti inštrumenti vzdrževani in pripravljeni za uporabo pri izvajanju analiz. V točki 4.3.3.1 je omenjena konfiguracija ACQ računalnika. Za tako konfiguracijo smo se odločili zaradi združljivosti z laboratorijsko programsko opremo in pisarniško programsko opremo. Upoštevali smo tudi dejstvo, da je izbrana konfiguracija cenovno najbolj ugodna za zmogljivo in zanesljivo delovanje računalnika. Za odjemalce v pisarniških sobah smo se odločili uporabiti obstoječe računalnike. Zaradi uporabe terminalnega strežnika ni noben odjemalec neposredno povezan v del sistema, ki bi brez nadzora analitika lahko vplival na podatke. To nam je omogočilo prosto izbiro pri konfiguraciji računalnika z izjemo zahteve po omogočenem dostopu do terminalnega strežnika, za kar pa je potreben Windows Remote Desktop in operacijski sistem Windows, ki pa ga odjemalci že imajo. Za strežniško sobo in strežnik smo določili, da je dostop možen samo osebam zadolženim za vzdrževanje informacijskega sistema.

Točka 4.3.3.1 opisuje tudi strežnik in dodatno strojno opremo, ki sestavlja informacijski sistem. Za takšno konfiguracijo smo se odločili, ker ustreza minimalnim zahtevam laboratorijske programske opreme ter našim uporabniškim zahtevam. Konfiguracija je bila izbrana tudi zato, ker podpira vso pisarniško programsko opremo kot tudi sistemsko programsko opremo, potrebno za nemoteno delovanje sistema. Za lažjo vpeljavo novega sistema smo morali upoštevati tudi združljivost stare in nove strežniške opreme.

4.3.3.4 Delovanje informacijskega sistema



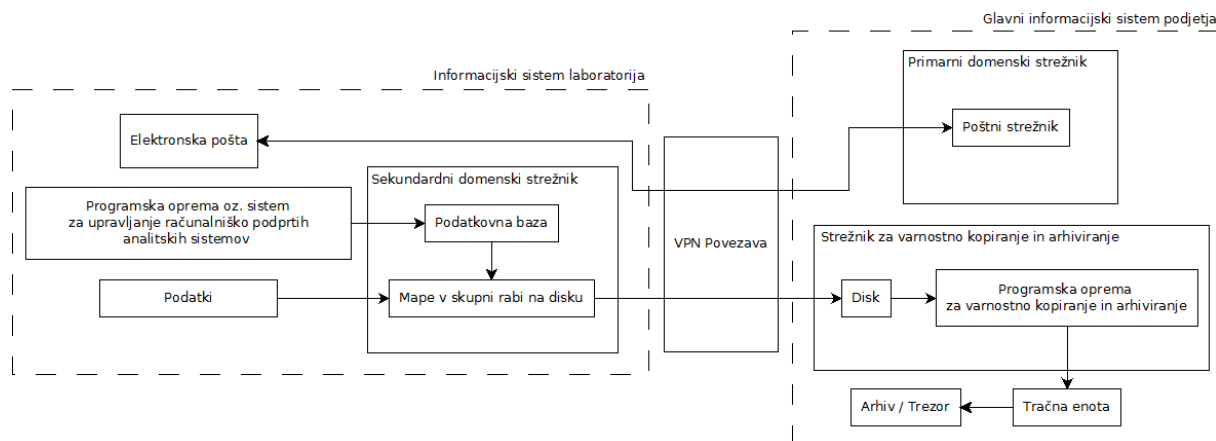
Slika 4.6: Delovanje in tok izmerjenih podatkov laboratorijske programske opreme za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov

Slika 4.6 in slika 4.7 podrobneje predstavita, kako smo določili delovanje celotnega informacijskega sistema. Slika 4.6 predstavlja delovanje oz. tok izmerjenih podatkov inštrumentov pri delovanju laboratorijske programske opreme za upravljanja računalniško podprtih analitskih sistemov.

Analitiki izvajajo analize na inštrumentih s pomočjo programa za laboratorijske analize LabSolutions CS (v nadaljevanju poglavja program) preko odjemalca ali neposredno na ACQ računalniku. Podatki se stalno prenašajo od inštrumenta do lokalne podatkovne baze na ACQ računalniku ter globalne podatkovne baze na strežniku. Program uporablja lokalno podatkovno bazo za izvajanje in shranjevanje pridobljenih podatkov iz inštrumenta ter tudi za shranjevanje podatkov iz strežnika, ki so pomembni za sinhronizacijo programske opreme. Lokalna podatkovna baza je nujno potrebna predvsem zaradi tega, da se v primeru izpada povezave do strežnika in prekinitve prenosa podatkov, podatki shranijo in ob ponovni vzpostavitvi povezave ponovno pošljejo.

Na strežniku teče več navideznih računalnikov za vzdrževanje sistema, ki so navedeni v točki 4.3.3.2. Najbolj pomembna sta dva navidezna računalnika, na katerih teče laboratorijska programska oprema za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov. Glavni je prvi navidezni računalnik (navidezni računalnik za podatkovno bazo), ki ima nameščen program in globalno podatkovno bazo, v kateri so shranjene vse nastavitve sistema in vsi podatki, ki prihajajo iz ACQ računalnika. Drugi navidezni računalnik (navidezni računalnik za terminalni strežnik) je terminalni strežnik, ki omogoča uporabnikom dostop do programa preko odjemalca s pomočjo programske opreme Windows Remote Desktop. S pomočjo terminalnega strežnika uporabniki kontrolirano dostopajo do podatkov v globalni podatkovni bazi na strežniku ter nastavitve inštrumenta.

Opisana konfiguracija sistema je praktična za uporabo, saj lahko uporabniki z ustreznim pooblastilom upravljajo inštrument s kateregakoli računalnika z operacijskim sistemom Windows. Ustrezen je tudi iz vidika GMP zahtev, saj predstavlja še eno dodatno varnostno kontrolo, kjer se morajo uporabniki prijaviti, da lahko dostopajo do programa. S stališča zanesljivosti je pomembno dejstvo, da so tako rezultati laboratorijskih analiz, kot tudi nastavitve inštrumenta, zapisane v podatkovni bazi strežnika kot tudi ACQ računalnika.



Slika 4.7: Tok podatkov med sekundarnim in primarnim domenskim strežnikom ter strežnikom za varnostno kopiranje in arhiviranje v informacijskem sistemu podjetja

Zaradi tega, ker je laboratorij samostojen oddelek, je podjetje razdeljeno na centralno lokacijo in eno oddaljeno lokacijo. Laboratorij se nahaja na oddaljeni lokaciji, zato strežnik v informacijskem sistemu laboratorija predstavlja sekundarni domenski strežnik. Domenski strežnik je strežnik, na kateremu so določene domenske nastavitve in domenski uporabniki. Naloga domenskega strežnika je nadzorovati dostop do podatkov in programov ter tudi dela uporabnikov v domeni oz. omrežju. Sekundarni domenski strežnik je ključen, saj v primeru izpada povezave med lokacijama zagotavlja nemoteno delovanje delovnih procesov. Primarni domenski strežnik na centralni lokaciji in sekundarni domenski strežnik v laboratoriju sta povezana preko VPN povezave, preko katere se podatki konstantno prenašajo. Tok podatkov iz sekundarnega domenskega strežnika do strežnika za varnostno kopiranje in arhiviranje je prikazan na sliki 4.7, ki predstavlja varnostno kopiranje in arhiviranje laboratorijskih podatkov. Globalna podatkovna baza programske opreme za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov se na sekundarnem domenskem strežniku pretvori v obliko za varnostno kopiranje, kjer se skupaj z pisarniškimi podatki v mapah v skupni rabi na disku prenesejo na disk strežnika za varnostno kopiranje in arhiviranje. Programska oprema za varnostno kopiranje in arhiviranje nato prenese laboratorijske podatke na tračno enoto v strežniški sobi, kjer osebe s pooblastilom za dostop fizično prenesejo tračne kasete v arhiv oz. trezor.

Časi varnostnega kopiranja in arhiviranja:

- Pretvorba podatkovne baze v obliko za varnostno kopiranje: 1 x dnevno ob 02:00
- Prenos varnostnih kopij na tračno enoto:
 - o Dnevno: 1 x dnevno od ponedeljka do petka ob 21:00
 - o Tedensko: Prve 4 tedne v mesecu vsako nedeljo ob 21:00
 - o Mesečno: Vsako zadnjo soboto v mesecu ob 21:00
- Fizični prenos tračne kasete v trezor: 1 x mesečno

4.3.4 Implementacija sistema

Faza implementacije sistema predstavlja fazo, v okviru katere se sistem izdelava. Kakšen sistem se zgradi, je odvisno od validacijskega plana in ustvarjenih specifikacij sistema. V našem primeru je bil to informacijski sistem, zato je faza vključevala namestitev strojne in programske opreme ter konfiguriranje in nastavljanje nastavitev po zahtevah in specifikacijah prejšnjih faz. Sistem smo realizirali po dokumentih URS, FS in DS ter napisali poročilo o realizaciji. Z navedenimi dokumenti smo informacijski sistem pripravili za validacijo. Zaradi zahteve vodstva po testnem obdobju, smo v informacijski sistem implementirali samo en inštrument in en ACQ računalnik. Testno obdobje je pomembno, saj je potrebno preveriti in potrditi, da je celotni informacijski sistem ustrezno nameščen ter da deluje, kakor smo predvideli. Pomembno je tudi za analitike, ki ga bodo uporabljali, saj se morajo spoznati s sistemom, preden ga bodo lahko uporabljali za delo.

V času pisanja diplomskega dela smo pri projektu vpeljevanja novega informacijskega sistema prišli do faze kvalifikacija namestitve, kjer se bo z ustreznimi testi začelo preverjanje in potrjevanje informacijskega sistema glede na dokumente URS, FS in DS.

Kljub temu, da projekta še nismo končali, smo informacijski sistem pripravili za uporabo z upoštevanjem obeh FDA 21 CFR Part 11 in EMA Eudralex Volume 4 Annex 11 standardov, kar prikazujeta tabela 4.1 in tabela 4.2.

Rezultati vpeljanih rešitev za ustrežanje informacijskega sistema z GMP standardi

Točka	Rezultati vpeljanih rešitev za ustrežnost
11.10 (a)	Zagotovimo s tem, ker smo sledili GAMP 5 navodilom, saj so splošno sprejeti v farmacevtski industriji. Validacija še ni končana, saj projekt vpeljave novega informacijskega sistema še ni zaključen.
11.10 (b)	Informacijski sistem omogoča pregled vseh podatkov.
11.10 (c)	Informacijski sistem ustvarja varnostne kopije in arhiv.
11.10 (d)	Informacijski sistem ima varnostne kontrole na vseh napravah za dostop.
11.10 (e)	Informacijski sistem ustvarja revizijsko sled v programski opremi ter sistemski programski opremi.
11.10 (f)	Vpeljani periodični pregledi za operativnost.
11.10 (g)	Programska oprema in sistemska programska oprema imata varnostne kontrole.
11.10 (h)	Vpeljani periodični pregledi opreme.
11.10 (i)	Vpeljana dodatna usposabljanja za osebje.
11.10 (j)	Vpeljana dodatna politika v laboratoriju.
11.10 (k)	Vpeljan nadzor nad dokumentacijo.
11.30	Ne velja, saj je zaprti informacijski sistem.
11.50 (a)	Podpisi vsebujejo vse potrebne podatke.
11.50 (b)	Vpeljani periodični pregledi za ustrežnost podpisov in podpisanih zapisov.
11.70	Podpisi so vezani na elektronske zapise in se jih ne more odstraniti.
11.100 (a)	Elektronski podpisi so unikatni vsaki osebi.
11.100 (b)	Vpeljani pregledi identitet oseb.
11.100 (c)	Pripravljeno ampak bo izvedeno v prihodnosti.
11.200 (a)	Elektronski podpisi vsebujejo vsaj dve različni identifikacijski komponenti.
11.200 (b)	Ne velja, saj informacijski sistem ne uporablja biometrike.
11.300 (a)	Vse identifikacijske komponente so med uporabniki unikatne.
11.300 (b)	Vpeljani periodični pregledi identifikacijskih komponent.
11.300 (c)	Vpeljani varnostni koraki pri izgubi kartice ali druge identifikacijske naprave.
11.300 (d)	Vpeljane varnostne kontrole za neavtorizirane dostope.

11.300 (e)	Vpeljani periodični pregledi kartic ali drugih identifikacijskih naprav.
------------	--

Tabela 4.1: Rezultati vpeljanih rešitev za ustreznost z FDA 21 CFR Part 11 standardom.

Točka	Rezultati vpeljanih rešitev za ustreznost
1.	Po navodilih GAMP 5 vpeljan sistem baziran na obvladovanju tveganj.
2.	Vpeljana priporočila za osebje.
3.	Vpeljan nadzor nad dobavitelji in zunanjimi izvajalci storitev.
4.	Validacija še ni končana. Projekt vpeljave novega informacijskega sistema še ni zaključen.
5.	Informacijski sistem ima vpeljane ustrezne varnostne kontrole.
6.	Informacijski sistem ima vpeljano ustrezno varnostno kontrolo.
7.	Informacijski sistem ustvarja varnostne kopije in arhiv. Vpeljani periodični pregledi varnostnih kopij in arhiva.
8.	Informacijski sistem omogoča tiskanje elektronski zapisov.
9.	Informacijski sistem ustvarja revizijsko sled v programski opremi ter sistemski programski opremi za nadzor nad spremembami. Revizijska sled je v primerni obliki za redne preglede.
10.	Vpeljana procedura za izvajanje sprememb na informacijskem sistemu.
11.	Vpeljani periodični pregledi informacijskega sistema.
12.	Informacijski sistem ima ustrezne varnostne kontrole.
13.	Vpeljana procedura v primeru pojava napak v informacijskem sistemu.
14.	Informacijski sistem uporablja ustrezne elektronske podpise.
15.	Vpeljan ustrezen nadzor nad uporabo informacijskega sistema.
16.	Vpeljana procedura v primeru izpada informacijskega sistema.
17.	Informacijski sistem ustvarja varnostne kopije in arhiv. Vpeljani periodični pregledi varnostnih kopij in arhiva.

Tabela 4.2: Rezultati vpeljanih rešitev za ustreznost z Eudralex Annex 11 standardom.

4.3.5 Kvalifikacija namestitve

Faza kvalifikacija namestitve sledi fazi izgradnja sistema. Kvalifikacija namestitve predstavlja dokument oz. skupek več dokumentov z imenom IQ, ki predstavljajo uradno potrditev, da je bil informacijski sistem nameščen skladno z tehničnimi specifikacijami določenimi v dokumentu tehničnih specifikacij DS. Z drugimi besedami, predstavljajo teste, s katerimi se preveri, ali je

bil informacijski sistem pravilno nameščen, ali uporablja ustrezno strojno in programsko opremo ter ali je konfiguracija ustrezna za normalno delovanje. Zraven je nujno potrebno priložiti dokaze, ki potrjujejo uspešnost testov.

Pri našem projektu smo trenutno v fazi testiranja, zato smo določeno opremo, kot na primer strežnik in njegovo sistemsko programsko opremo, že testirali in ustvarili dokument kvalifikacijo namestitve IQ ter tudi kvalifikacijo delovanja OQ. Vendar pa za celotni informacijski sistem ustrezni dokumenti še niso bili izdelani. To je zaradi tega, ker faze kvalifikacij potekajo po vrstnem redu in je potrebno pri kvalifikaciji namestitve kot tudi kvalifikaciji delovanja za vsako komponento sistema ustvariti svoj IQ in OQ dokument, preden se lahko naredi IQ in OQ za celotni informacijski sistem.

4.3.6 Kvalifikacija delovanja

Po fazi kvalifikacija namestitve sledi kvalifikacija delovanja. Ko se za dele, oz. komponente sistema ustvari dokument kvalifikacija namestitve IQ, sledi nastanek dokumenta kvalifikacija delovanja OQ, ki predstavlja uradno potrdilo ustreznosti funkcionalnosti informacijskega sistema. Dokument kvalifikacija delovanja OQ je sestavljen iz testov, ki preverjajo in potrjujejo, da so funkcionalnosti implementiranega sistema skladni s funkcionalnostmi, določenimi v dokumentu funkcionalnih specifikacij FS in tudi dokumentu tehničnih specifikacij DS. Preverjanje skladnosti z DS je potrebno, zaradi povezave med programsko opremo in okoljem, v katerem deluje. Dokumenti OQ so običajno veliko bolj obsežni, saj se preverja vse možne situacije, ki se lahko zgodijo pri uporabi informacijskega sistema. To vključuje tako zahteve GMP standardov kot tudi enostaven padec povezave z omrežjem ali pa nepravilen vnos gesla uporabnika.

4.3.7 Kvalifikacija sistema

Faza kvalifikacija sistema povzema testiranje informacijskega sistema v realnem okolju ob izvajanju osnovnih funkcij. Cilj je odkriti potencialne napake pri normalnem obratovanju, preden gre sistem v uporabo. Dokument kvalifikacija sistema PQ predstavlja uradno potrditev, da sistem obratuje skladno z uporabniškimi zahtevami določenimi v dokumentih URS.

Po končani fazi kvalifikacija sistema sledi še validacijsko poročilo. V njem zapišemo končno stanje projekta in sistema ter opišemo, kako smo rešili naše zahteve, ki smo si jih zadali v validacijskem planu. Predstavimo tudi vrednosti in rezultate, katere podpremo z referencami na dokumente, ki smo jih ustvarili skozi proces vpeljave informacijskega sistema.

Poglavje 5 Sklepne ugotovitve

V okviru diplomskega dela smo obravnavali vpeljavo novega informacijskega sistema po GMP standardih. Najprej smo predstavili informacijsko tehnologijo na področju farmacije, kakšen je njen vpliv ter opisali najbolj pogoste sisteme v uporabi. Nato smo obravnavali GMP standarde, katerim morajo farmacevtska podjetja in organizacije, skupaj s svojimi informacijskimi sistemi, slediti. To nam je omogočilo lažji vpogled v vpeljavo sistema, ki smo ga nato predstavili.

Tako kot na vseh področjih, ima informacijska tehnologija vedno večji vpliv tudi na področju farmacije. Svoje prednosti uporablja v vseh možnih sistemih, kjer je delovna sila predraga, prepočasna ali nezanesljiva. To je privedlo do trenda uporabe strojne in programske opreme za hitrejši in bolj učinkovito izvajanje poslovnih procesov.

Kljub temu še vedno obstaja možnost pojava napak, vdorov, izkoriščanja ter drugih negativnih vplivov na delovne procese. S tem namenom se v farmaciji uporabljajo GMP standardi, ki zagotavljajo da imajo organizacije in podjetja ustrezno določene poslovne procese za nadzorovano obravnavo potencialnih tveganj. To velja tudi za informacijsko tehnologijo, ki se uporablja za obvladovanje in varovanje podatkov ključnih za vpliv na zdravje ljudi in živali.

V laboratoriju, ki sledi GMP standardom, smo vpeljali nov informacijski sistem za upravljanje računalniško podprtih analitskih sistemov. Sistem se bo uporabljal za izvajanje analiz in drugih laboratorijskih delovnih procesov, ki bodo prispevali k razvoju farmacije v Sloveniji. Projekt vpeljave novega informacijskega sistema še vedno traja. Preden bo potrjen za uporabo, je potrebno izvesti še dodatne faze testiranja, izdelati vso dokumentacijo in izvesti zaključno validacijo sistema.

Literatura

- [1] S. Dagalur. CTMS: What You Should Know. (18. marec 2016). *Applied Clinical Trials* [Online]. Dosegljivo: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/clinical-trial-management-systems-what-you-should-know>. [Dostopano: 7. 11. 2016].
- [2] T. M. June. Selecting a Web-Based Corrective and Preventive Action System. (2002). *Quality Digest* [Online]. Dosegljivo: <http://www.qualitydigest.com/april02/html/capa.html>. [Dostopano: 7. 11. 2016].
- [3] R. McDowall. Understanding and Interpreting the New GAMP 5 Software Categories. (1. junij 2009). *Spectroscopy* [Online]. Dosegljivo: <http://www.spectroscopyonline.com/understanding-and-interpreting-new-gamp-5-software-categories?id=&sk=&date=&%0A%09%09%09&pageID=1>. [Dostopano: 9. 12. 2016].
- [4] A. McLelland. What is a LIMS - a laboratory toy, or a critical IT component?. (maj 1997). *Royal Society of Chemistry* [Online]. Dosegljivo: <http://www.users.waitrose.com/~aamg/other/limsview.html>. [Dostopano: 7. 11. 2016].
- [5] W. W. Cato in R. K. Mobley, *Computer-managed Maintenance Systems: A Step-by-step Guide to Effective Management of Maintenance, Labor, and Inventory*, 2. izd., Boston: Butterworth-Heinemann, 2002.
- [6] O. Pearce. The Beginners Guide to Eudralex Vol. 4 Annex 11. (11. marec 2015). *Montrium* [Online]. Dosegljivo: <https://blog.montrium.com/blog/the-beginners-guide-to-eudralex-vol-4-annex-11>. [Dostopano: 26. 11. 2016].
- [7] C. Plagiannos. What is GAMP®5 and how do i use it effectively?. (30. november 2016). *Montrium*. [Online]. Dosegljivo: <https://blog.montrium.com/blog/what-is-gamp5-and-how-do-i-use-it-effectively>. [Dostopano: 3. 12. 2016].

- [8] S. Thakore. Role of information technology in pharmaceutical industry. (10. april 2013). *SlideShare* [Online]. Dosegljivo: <http://www.slideshare.net/shivamthakore/role-of-information-technology-in-pharmaceutical-industry>. [Dostopano: 5. 11. 2016].
- [9] J. Xhang. The Role of Technology in Medication Process. (17 maj 2010). *Blogspot* [Online]. Dosegljivo: <http://xhang-jessa.blogspot.si/2010/05/role-of-technology-in-medication.html>. [Dostopano: 24. 12. 2016].
- [10] What is Distributed Control System (DCS)?. (24. avgust 2016). *Electrical Technology* [Online]. Dosegljivo: <http://www.electricaltechnology.org/2016/08/distributed-control-system-dcs.html>. [Dostopano: 7. 11. 2016].
- [11] Corrective and Preventive Action Plans. *Emory University* [Online]. Dosegljivo: http://www.ctac.emory.edu/clinical_trial_guidebook/capa_plans.html. [Dostopano: 24. 12. 2016].
- [12] About us. *European Medicines Agency* [Online]. Dosegljivo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=. [Dostopano: 12. 11. 2016].
- [13] Annex 11: Computerised Systems. (januar 2011). *European Commission, Health and consumers directorate-general*. [Online]. Dosegljivo: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf. [Dostopano: 27. 11. 2016].
- [14] Pharmacy informatics. (oktober 2006). *HIMSS* [Online]. Dosegljivo: <http://www.himss.org/library/pharmacy-informatics>. [Dostopano: 5. 11. 2016].
- [15] 21 CFR Part 11. *LIMSwiki.org* [Online]. Dosegljivo: http://www.limswiki.org/index.php/21_CFR_Part_11. [Dostopano: 19. 11. 2016].
- [16] 21 CFR part 11 explained in short. *Mettler Toledo* [Online]. Dosegljivo: http://www.mt.com/us/en/home/library/know-how/lab-analytical-instruments/LabX_21CFR_explained.html. [Dostopano: 19. 11. 2016].
- [17] What is ERP?. *Microsoft* [Online]. Dosegljivo: <https://www.microsoft.com/en-us/dynamics365/what-is-erp>. [Dostopano: 7. 11. 2016].

- [18] What is CRM?. *Microsoft* [Online]. Dosegljivo: <https://www.microsoft.com/en-us/dynamics365/what-is-crm>. [Dostopano: 7. 11. 2016].
- [19] Electronic Batch Record System. *Pharmaceutical Online* [Online]. Dosegljivo: <http://www.pharmaceuticalonline.com/doc/electronic-batch-record-system-0001>. [Dostopano: 7. 11. 2016].
- [20] What We Do. *U.S. Food & Drug Administration* [Online]. Dosegljivo: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/>. [Dostopano: 12. 11. 2016].
- [21] Electronic code of federal regulations. *US Government Publishing Office* [Online]. Dosegljivo: <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=46d273270530150569362073116e1bcc&mc=true&node=pt21.1.11&rgn=div5>. [Dostopano: 26. 11. 2016].
- [22] Information technology. *Wikipedia* [Online]. Dosegljivo: http://en.wikipedia.org/wiki/Information_technology. [Dostopano: 5. 11. 2016].
- [23] Computerized physician order entry. *Wikipedia* [Online]. Dosegljivo: http://en.wikipedia.org/wiki/Computerized_physician_order_entry. [Dostopano: 6. 11. 2016].